

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 avril 2014**

*Le projet d'avis de la Commission de la transparence adopté le 19 mars 2014
a fait l'objet d'une audition le 23 avril 2014*

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable**B/1 flacon (CIP : 34 009 397 457-6 3)****ILARIS 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable****1 flacon (poudre) + 1 flacon (solvant) + 1 seringue pour injection + 1 aiguille + 2 adaptateurs pour flacon + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34 009 217 875-9 7)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Canakinumab
Code ATC (2013)	L04AC08 (inhibiteur de l'interleukine 1)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Crise d'arthrite goutteuse en cas de contre-indication, intolérance ou échec des AINS, de la colchicine et d'utilisation inappropriée des corticoïdes »

SMR	Le service médical rendu par ILARIS est important.
ASMR	<p>En raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin thérapeutique pour le traitement des crises chez les patients atteints de goutte en échec des traitements par AINS et colchicine et ne pouvant recevoir des corticoïdes; - de la probable efficacité du canakinumab chez ces patients mais du faible niveau de preuve des données disponibles (analyse <i>post-hoc</i> en sous-groupe) et des possibles effets indésirables; <p>la Commission de la transparence considère qu'ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'arthrite goutteuse, dans une population limitée aux seuls patients ayant des crises de goutte fréquentes et en échec des traitements par AINS, colchicine et corticoïdes, ou ne pouvant les recevoir.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu du besoin thérapeutique dans la population de l'AMM, le canakinumab (ILARIS) est une option thérapeutique malgré le faible niveau de preuve d'efficacité dans cette population et ses possibles effets indésirables. La Commission précise qu'ILARIS est un traitement de dernière intention de la crise de la goutte qui ne doit être utilisé qu'après appréciation du besoin thérapeutique réel. Une fois la rémission obtenue, le traitement hypo-uricémiant doit être optimisé et associé aux mesures hygiéno-diététiques.
Population cible	600 patients
Recommandations	La Commission souhaite disposer dans un délai de 2 ans des données sur les caractéristiques des patients traités en France dans l'arthrite goutteuse sur la base d'une étude de cohorte.

01

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 23 octobre 2009 (dans les CAPS) AMM sous circonstances exceptionnelles ¹ uniquement dans les CAPS
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Extension d'indication obtenue le 18 février 2013 dans l'arthrite goutteuse. Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception
Classement ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukine L04AC08 canakinumab

02

CONTEXTE

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

Depuis le 1^{er} Juillet 2010, cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS-*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg (avis du 10 février 2010). Un avis favorable à l'extension de l'indication remboursable dans les CAPS aux jeunes enfants (de 2 ans à moins de 4 ans) a été émis par la Commission le 05 février 2014.

En rhumatologie, ILARIS a obtenu deux extensions d'indications :

- le 18 février 2013, dans la crise d'arthrite goutteuse difficile à traiter, objet de la présente évaluation ;
- le 26 août 2013, dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), cette indication fait l'objet d'un avis distinct.

ILARIS est la 1^{ère} biothérapie à obtenir une AMM dans la goutte. L'anakinra, autre IL-1 a été utilisé hors AMM dans cette indication dans des situations d'impasse thérapeutique.

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication concernée par l'examen :

Arthrite goutteuse

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

Autres indications non concernées par l'examen :

« Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

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

-le syndrome de Muckle-Wells (MWS),

-le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),

-les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJI)

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

04 POSOLOGIE DANS L'ARTHRITE GOUTTEUSE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'arthrite goutteuse et de l'utilisation des substances biologiques. ILARIS doit être administré par un professionnel de la santé.

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. ILARIS doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'ILARIS chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, ILARIS doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par ILARIS. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose d'ILARIS puisse être administrée. »

Pour les posologies dans les autres indications, cf. RCP.

Infections

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

Traitement de l'arthrite goutteuse

ILARIS ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

Neutropénie et leucopénie

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

Pathologies malignes

Des cas de maladies malignes ont été rapportés chez des patients traités par ILARIS. Le risque de développement d'affections malignes associées au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité

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

La prise en charge de la goutte repose sur des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques. En première intention des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées et poursuivies : réduction des boissons alcoolisées, de l'apport calorique et de l'apport en purines (charcuterie, abats, ...). La correction des comorbidités souvent associées (hyperlipidémie, hypertension, hyperglycémie, obésité, tabagisme) représente une part importante de la prise en charge.

Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes pour ramener l'uricémie en deçà de $360 \mu\text{mol/l}$ (ou 60 mg/l), un hypo-uricémiant, inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat), doit être institué, de préférence à distance d'un accès aigu. Le probénécide est l'alternative thérapeutique en cas de d'intolérance ou de contre-indication à au moins un des inhibiteurs de xanthine oxydase mais il n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est $<50 \text{ ml/min}$. Un autre uricosurique, la benzbromarone (DESURIC) reste disponible uniquement sous forme d'ATU nominative dans certaines situations particulières à la suite d'un retrait d'AMM et d'un arrêt de commercialisation en 2003 en raison d'effets indésirables hépatiques.

Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois d'un traitement hypo-uricémiant, leur prévention repose sur un AINS ou la colchicine pendant 3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus. Les corticoïdes peuvent aussi être employés dans certains cas. Cependant, les contre-indications et les précautions d'emploi des AINS et de la colchicine peuvent limiter leur utilisation dans certaines situations, en particulier chez le sujet âgé présentant des comorbidités.

En conséquence, il existe un besoin thérapeutique non couvert chez les rares patients ayant des comorbidités rendant impossible l'utilisation des traitements habituels de la crise de goutte notamment les AINS, la colchicine et les corticoïdes.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

07.1 Médicaments

Il n'existe aucun autre médicament ayant l'AMM dans le traitement symptomatique des patients adultes ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse ne pouvant recevoir, ni des AINS, ni la colchicine, ni des corticoïdes.

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

A l'heure actuelle, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent pris en charge par l'assurance maladie dans cette indication.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

AMM :

ILARIS dispose d'une AMM dans l'arthrite goutteuse dans tous les pays de l'Union européenne. Cependant, il ne dispose pas d'AMM au Canada, au Japon et aux USA (refus de la FDA en 2011 avec demande d'étude dans un sous-groupe susceptible de tirer un bénéfice particulier du traitement).

Prise en charge :

A la date de rédaction de ce document, ILARIS est pris en charge en Allemagne.

Au Royaume-Uni, le NICE ne recommande pas le canakinumab dans la goutte² faute de données soumises par le laboratoire.

² "NICE is unable to recommend the use in the NHS of canakinumab for treating gouty arthritis attacks and reducing the frequency of subsequent attacks because no evidence submission was received from the manufacturer of the technology." The manufacturer informed NICE that it would not be making an evidence submission for this appraisal. The manufacturer stated that it will not be promoting canakinumab for this specific indication in the UK. NICE TA281 April 2013

Les données d'efficacité issues de deux études cliniques versus traitements actifs (H2356 et H2357) et leurs phases d'extension (H2356 E1 et H2357 E1) ont été fournies et prises en compte. Pour l'évaluation de la tolérance, 2 études de phase II de recherche de dose ont aussi été fournies et prises en compte.

09.1 Efficacité

Les données d'efficacité du canakinumab (ILARIS) dans le traitement de la crise d'arthrite goutteuse sont issues de deux études³ de phase III, de méthodologie identique, contrôlées versus acétonide de triamcinolone (AT).

Méthodologie

Études contrôlées versus comparateur actif (AT), randomisées en double aveugle, d'une durée de 12 semaines chacune, suivie d'une extension en double aveugle d'une durée de 12 semaines (soit au total 24 semaines – 6 mois de suivi).

Objectif

L'objectif principal de ces 2 études était de démontrer la supériorité d'une injection unique sous-cutanée de 150 mg de canakinumab par rapport à une injection unique intramusculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone.

Traitements

Les patients ont reçu une double injection à J1 : une injection sous-cutanée (canakinumab 150 mg ou placebo) et une injection intramusculaire d'AT 40 mg (ou de son placebo).

En cas de nouvelles crises, les patients pouvaient être re-traités par le même traitement et à la même dose en respectant un délai minimum de 15 jours entre 2 injections.

Les doses d'hypo-uricémiants (par exemple l'allopurinol, probenecid) ou de colchicine devaient rester stables pendant la durée de l'étude.

Les patients qui supportaient mal la douleur étaient autorisés à prendre un traitement de secours après l'évaluation de 6 heures post-traitement : paracétamol (maximum 3 g/j) et/ou codéine (180 mg/j) et prednisolone per os si nécessaire.

Critères d'inclusion

Patients âgés de 18 à 85 ans ayant :

- une crise aiguë de goutte (définie par les critères ACR⁴ 1977) ayant débuté moins de 5 jours avant la randomisation avec une intensité de la douleur ≥ 50 mm à l'EVA (0-100 mm) ;
 - des crises de goutte fréquentes (au moins 3 crises dans l'année précédant la randomisation)
- une contre-indication, une intolérance ou une absence d'efficacité des AINS et/ou de la colchicine.

Critères de jugement

L'étude a comporté deux co-critères principaux : l'intensité de la douleur à 72 h, mesurée sur une EVA de 0 à 100 mm et le délai de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivant le traitement.

Parmi les critères secondaires, le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement de secours.

³ Schlesinger N, Alten RE, Bardin T et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomized, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis 2012; 71:1839-1848.

⁴ American College of rheumatology

Analyse statistique

Les analyses statistiques n'ont pas été effectuées en intention de traiter, c'est à dire sur l'ensemble de la population randomisée, mais sur la population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement définie comme « Full analysis set » (FAS). La significativité statistique était requise pour les 2 variables co-critères principales.

Résultats

➤ Caractéristiques des patients, cf. tableau 2

Au total, 456 patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection sous-cutanée unique à J1 de canakinumab ou d'AT : 230 dans l'étude H2356 (115 dans chaque groupe) et 226 dans l'étude H2357 (112 dans le groupe canakinumab et 114 dans le groupe AT).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement dans chacune des études sur les caractéristiques démographiques et médicales.

Les patients inclus dans ces études étaient très majoritairement des hommes (> 90%), d'âge moyen 53 ans, avec un IMC moyen de 32 kg/m² et de nombreuses comorbidités : 59,5% étaient hypertendus, 15% avaient un diabète, et 87% une insuffisance rénale de grade 2 à 5.

La proportion de patients âgés de 75 ans et plus était très faible 13 patients soit moins de 3% de l'effectif.

Le nombre moyen de crises de goutte était de 6,5 dans les 12 mois précédant la randomisation. Quarante à 45% des patients recevaient un hypo-uricémiant. La présence de tophi était notée chez 29% des patients. La proportion de patients du groupe canakinumab ayant une contre-indication aux AINS était de 91%, à la colchicine de 42% et aux deux de 34%. En d'autres termes 65% des patients inclus n'avaient pas de contre-indication aux AINS et à la colchicine et par conséquent pouvaient recevoir un traitement standard de la crise de goutte.

Au total, 78% des patients traités par canakinumab ont reçu une dose unique de canakinumab.

Tableau 1. Principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus dans les études H2356 et H2357

	H2356		H2357		Données groupées	
	Canaki N = 113	AT N = 115	Canaki N = 112	AT N = 114	Canaki N = 225	AT N = 229
Sexe, n (%)						
Homme	101 (89.4)	108 (93.9)	100 (89.3)	105 (92.1)	201 (89.3)	213 (93.0)
Femme	12 (10.6)	7 (6.1)	12 (10.7)	9 (7.9)	24 (10.7)	16 (7.0)
Age (année), moy (DS)						
	54 (11.2)	54,6 (10.7)	51 (12.1)	53 (12.3)	52.3 (11.8)	53.6 (11.5)
IMC (kg/m²), moy (DS)						
	31,8 (4.7)	31,6 (4.7)	32 (6.0)	32 (5.5)	32 (5.4)	31.5 (5.1)
Sévérité des crises, moy (DS)						
Nb poussées dernière année	6.5 (5.5)	7.0 (5.1)	6.5 (5.7)	5.9 (4.4)	6.5 (5.6)	6.5 (4.8)
Intensité de douleur avant traitement (EAV)	73,3 (11.4)	74,8 (13)	75 (13.3)	74 (12.6)	74.1 (12.4)	74.2 (12.6)
Classification de la goutte– n (%)						
monoarticulaire	51 (45.1)	51 (44.3)	66 (58.9)	71 (62.3)	117 (52.0)	122 (53.3)
oligoarticulaire	37 (32.7)	50 (43.5)	23 (20.5)	28 (24.6)	60 (26.7)	78 (34.1)
polyarticulaire	25 (22.1)	14 (12.2)	23 (20.5)	15 (13.2)	48 (21.3)	29 (12.7)
Contre-indication, intolérance, et/ou inefficacité						
AINS	107 (94.7)	113 (98.3)	97 (86.6)	96 (84.2)	204 (90.6)	209 (91.2)
Colchicine	27 (23.9)	39 (33.9)	67 (59.8)	59 (51.8)	94 (41.7)	98 (42.7)
AINS et colchicine	22 (19.5)	38 (33.0)	54 (48.2)	46 (40.4)	76 (33.7)	84 (36.7)
Traitement hypo-uricémiant en cours n (%)						
Oui	57 (50.4)	63 (54.8)	32 (28.6)	40 (35.1)	89 (39.6)	103 (45.0)
Présence de tophi– n (%)						
Oui	44 (38.9)	45 (39.1)	20 (17.9)	23 (20.2)	64 (28.4)	68 (29.7)
Uricémie (mg/dl)						
médiane (min-max)	8.1 (2-13)	8.6 (3-17)	8.3 (3-13)	8.2 (3-13)	8.0 (2-13)	8.0 (3-17)

Canaki = canakinumab, AT = acétonide de triamcinolone

➤ Arrêts de traitement

Parmi les patients inclus, 91,6% des patients ont terminé les 12 semaines de l'étude. Les arrêts de traitement ont concerné :

- dans l'étude H2356, 6 patients du groupe canakinumab (3 perdus de vue, 2 pour raisons administratives, 1 pour retrait de consentement) versus 10 du groupe AT (4 pour efficacité insuffisante, 3 pour retrait de consentement, 1 raison administrative, 1 décès et 1 perdu de vue)
- dans l'étude 2357, 13 patients du groupe canakinumab (6 pour retrait de consentement, 5 perdus de vue, 1 décès, 1 anomalie laboratoire) versus 11 du groupe AT (4 pour retrait de consentement, 3 perdus de vue, 1 raison administrative, 1 anomalie labo, 2 pour déviation protocole).

➤ Population analysée

Dans l'étude H2356, l'analyse FAS a porté sur 228 des 230 patients randomisés (2 patients randomisés dans le groupe canakinumab mais non traités).

Dans l'étude H2357, l'analyse n'a pas inclus 1 patient du groupe canakinumab et 3 patients du groupe AT). Les patients pour lesquels la valeur de l'intensité de la douleur basale et/ou à 72 h n'était pas disponible n'ont pas été inclus dans l'analyse FAS pour ce critère. Aucune analyse complémentaire n'a été effectuée sur l'ensemble de la population randomisée.

➤ Résultats sur les critères principaux

La supériorité du canakinumab 150 mg à l'acétonide de triamcinolone 40 mg a été démontrée dans les 2 études sur les 2 co-critères principaux :

Intensité de la douleur à 72 heures

La réduction de l'intensité de la douleur à 72 h, mesurée par EVA (0-100 mm) a été plus importante dans le groupe canakinumab que dans le groupe acétonide de triamcinolone : différence de -10,7 mm [-15,4 ; -6], résultats groupés des 2 études, $p < 0,0001$.

Tableau 2. Résultats sur l'intensité de la douleur (co-critère principal en mm, moy ± SD) dans les études H2356 et H2357 (population FAS)

	Etude H2356		Etude H2357		Données groupées	
	Canaki	AT 40 mg	Canaki	AT 40 mg	Canaki	AT 40 mg
Population FAS	N=113	N=115	N = 112	N = 114	N = 225	N = 229
Avant traitement	73,3 ± 1,1	74,8 ± 1,2	74,9 ± 1,3	73,6 ± 1,2	74,1 ± 0,8	74,2 ± 0,8
à 72 h N analysés	28,1 ± 2,4 N = 112*	39,5 ± 2,4 N = 111*	22,1 ± 2,3 N = 111*	31,9 ± 2,4 N = 109*	25 ± 1,7	35,7 ± 1,7
Différence par rapport à l'inclusion (valeur p)	-11,4 [-18,2 ; -4,6] (p=0,0005)		-9,8 [-16,3 ; -3,2] (p=0,0018)		-10,7 [-15,4 ; -6] (p<0,0001)	

* seuls les patients disposant d'une EVA à J0 et à 72 h ont été inclus dans l'analyse

Délai de survenue de la première nouvelle crise

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la probabilité de survenue d'une crise de goutte dans les 12 semaines, dans chacun des 2 groupes de traitement. Cette probabilité a été significativement plus faible chez les patients traités par canakinumab 150 mg (17%) que chez ceux traités par AT 40 mg (37%), données groupées des 2 études, $p = 0,0001$.

Tableau 3. Résultats sur la probabilité de survenue de la 1ère nouvelle crise à 12 semaines dans les études H2356 et H2357 (population FAS)

	Etude H2356		Etude H2357		Données groupées	
	Canaki	AT	Canaki	AT	Canaki	AT 40 mg
Population FAS	N = 113	N = 115	N = 112	N = 114	N = 225	N = 229
A 12 semaines probabilité (% , IC 95%)	19 (13-27)	37 (28-46)	14 (9-22)	38(30-48)	17 (12-22)	37 (31-44)
HR (p)	0,45 [0,26 ; 0,76] (p=0,0014)		0,32 [0,18 ; 0,58] (p<0,0001)		0,38 (p<0,0001)	

HR : hazard ratio

➤ Résultats sur un critère de jugement secondaire :

La proportion de patients ayant eu recours à un traitement de secours a été plus faible dans le groupe canakinumab que dans le groupe triamcinolone au cours des 2 études. Selon les résultats de l'analyse groupée des 2 études, elle a été de 37,3% dans le groupe canakinumab versus 54,6 dans le groupe AT (OR = 0,47, $p = 0,001$).

Autres analyses :

Des analyses post-hoc ont été effectuées dans le cadre de la procédure d'octroi d'AMM dans différents sous-groupes considérés par le CHMP comme susceptibles de tirer un bénéfice particulier du traitement par le canakinumab. Ces analyses ont été motivées par les caractéristiques de la population traitée par le canakinumab dans les études (seulement 40% sous hypo-uricémiant, 42% ayant une contre-indication, une intolérance ou un échec à la colchicine). Le CHMP s'est interrogé sur le fait que ces patients n'avaient reçu un traitement optimal de leur goutte.

Une analyse a été conduite dans le sous-groupe des patients ne pouvant être traité, ni par AINS, ni par colchicine, en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'une inefficacité.

Les résultats dans ce sous-groupe sont superposables à ceux de la population générale de l'étude (différence de -12,6 mm sur l'EVA à 72 h [-20,8, -4,3], $p=0,0015$ et probabilité d'une nouvelle crise à 12 semaines plus faible avec le canakinumab avec AT (HR 0,27; IC 95%, [0,14 ; 0,54], $p<0,0001$).

Une analyse a été conduite dans le sous-groupe des patients traités par hypo-uricémiants. Dans ce sous-groupe, aucune différence n'a été mise en évidence entre le canakinumab et l'AT, sur la douleur et la survenue d'une nouvelle crise.

Enfin, une analyse a été effectuée dans un sous-groupe de patients ne pouvant être traités, ni par AINS, ni par colchicine, en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'une inefficacité. Ils étaient traités ou non par hypo-uricémiants en raison d'une contre-indication ou d'un échec préalable à ces traitements. Sur les 456 patients inclus dans les études 2356 et 2357, 101 (22% de l'effectif) ont été considérés comme répondant à ces critères (canakinumab 150 mg: 50, AT 40 mg : 51). Les résultats dans ce sous-groupe étaient superposables à ceux de la population générale de l'étude (différence de -10,2 mm sur l'EVA à 72 h [-19,9, -0,4], $p=0,0208$ et probabilité d'une nouvelle crise à 12 semaines plus faible avec le canakinumab 16,6% vs 35,3% avec AT (HR 0,39; 95% CI, 0,17 ; 0,91, $p=0,0151$).

Ces analyses, non prévues dans le protocole, étaient de faible niveau de preuve.

On ne dispose pas de données chez les patients pour lesquels l'utilisation des corticoïdes est inappropriée.

Données d'extension à 24 semaines

175 patients (90 canakinumab et 85 AT) issus de l'étude H2356 et 160 (84 canakinumab et 76 AT) de l'étude H2356 ont participé à la phase d'extension de 12 semaines (2356 E1 et 2357 E1) au cours de laquelle ils ont reçu, en double aveugle, en cas de nouvelle crise, le même traitement que lors de la phase pivot, soit canakinumab 150 mg ou AT 40 mg. Un total de 149 patients ont été re-traités au moins une fois (60 canakinumab et 89 AT).

Les résultats à 6 mois ont suggéré une probabilité de survenue d'une nouvelle crise, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, significativement plus faible chez les patients traités par canakinumab 150 mg (32%) que chez ceux du groupe AT 40 mg (56%), HR = 0,44, $p = 0,0001$ (données groupées).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

La tolérance du canakinumab dans le traitement de la crise d'arthrite goutteuse a été étudiée dans 4 études (2 études de phase II et 2 études de phase III) et a porté sur 1085 patients dont 253 traités par 150 mg de canakinumab, dose retenue par l'AMM. Environ 87% de ces patients ont reçu une dose unique de canakinumab.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été plus élevée dans le groupe canakinumab 150 mg (56,2%) que dans le groupe acétate de triamcinolone 40 mg (44,1%).

Les EI les plus fréquents avec le canakinumab ont été des céphalées (4%), une hypertension artérielle (4%) et des dorsalgies (3,6%). Treize (13) EI graves, dont 2 infections, ont été rapportés chez les patients traités par le canakinumab contre 7 dans le groupe AT. Cinq décès, dont 3 dans le groupe canakinumab, ont été rapportés. L'imputabilité au traitement n'a pas été retenue.

Si on se limite aux données des 2 études de phase III et de leurs extensions à 24 semaines (225 patients traités par le canakinumab dont 23,7% ont reçu au moins 2 injections), l'incidence globale des EI a été de 66,2% avec le canakinumab versus 52,8% avec AT. Les infections ont été rapportées chez 20,4% des patients traités par le canakinumab versus 12,2% de ceux traités par AT. Il s'agissait de rhinopharyngites, infections respiratoires hautes, de bronchite, de sévérité légère à modérée.

Des vertiges ont été rapportés chez 2% des patients du groupe canakinumab versus 0,7% du groupe AT.

Aucune réaction sévère à l'injection de canakinumab n'a été rapportée, 2 réactions légères ont été rapportées.

Au vu des données, le potentiel immunogène du canakinumab semble faible. L'apparition d'auto-anticorps anti-canakinumab a été observée chez environ 1% des patients sans conséquence clinique.

Deux cas de tumeurs malignes ont été rapportés dans le cadre des études effectuées dans la goutte, dont 1 cas de cancer de la prostate considéré comme non relié au traitement, chez un patient traité par canakinumab (1 dans le groupe comparateur).

Le plan de gestion du risque inclut la surveillance des infections, neutropénies et thrombopénies, tumeurs malignes, vertiges, l'immunogénicité, l'augmentation de l'uricémie et les anomalies lipidiques et hépatiques.

010 RESUME & DISCUSSION

Efficacité

Dans deux études cliniques de méthodologie identique, contrôlées, randomisées en double aveugle, l'efficacité d'une dose unique de 150 mg de canakinumab a été comparée à celle d'une injection unique intramusculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone (AT) chez des patients ayant de multiples crises de goutte mais qui, pour certains, pouvaient recevoir un traitement usuel de la crise, en particulier la colchicine et qui n'avaient pas un traitement hypo-uricémiant optimal.

Le choix de l'acétonide de triamcinolone administré par voie IM comme comparateur (alors que les recommandations⁵ ACR 2012 privilégient la corticothérapie per os, Grade A) et la faible dose utilisée (40 mg au lieu des 60 mg recommandés suivis d'une corticothérapie orale par prednisone ou prednisolone selon les recommandations ACR 2012) sont discutables. Ce choix a toutefois été considéré par l'EMA comme acceptable en l'absence de données prouvant qu'un autre comparateur aurait été plus approprié⁶.

Un total de 456 patients, majoritairement des hommes (> 90%), d'âge moyen 53 ans, avec un IMC moyen de 32 kg/m² et de nombreuses comorbidités (59,5% étaient hypertendus, 15% avaient un diabète, et 87% une insuffisance rénale) ont été inclus dans ces 2 études. Ces patients étaient atteints de fréquentes crises de goutte. Ils avaient eu en moyenne 6,5 crises de goutte dans l'année précédant leur randomisation. La proportion de patients âgés de 75 ans et plus était très faible : 13 patients soit moins de 3% de l'effectif.

Parmi les patients randomisés dans le groupe canakinumab, seuls 40% recevaient un hypo-uricémiant, ce qui reflète une prise en charge non optimale de leur pathologie. De plus, si 91% des patients avaient une contre-indication aux AINS, seuls 42% avaient une contre-indication à la colchicine et 34% aux deux traitements. On peut donc considérer que 65% des patients inclus dans l'étude étaient susceptibles de recevoir un traitement conventionnel de la crise de goutte par AINS et/ou colchicine.

Dans la population générale de ces 2 études, la supériorité du canakinumab 150 mg sur l'AT 40 mg a été démontrée sur les 2 co-critères principaux (données groupées) :

- une différence de -10,7 mm [-15,4 ; -6] sur l'EVA 0-100 mm à 72 h a été mise en évidence en faveur du canakinumab, $p < 0,00001$;
- la probabilité de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivant le traitement a été significativement plus faible avec le canakinumab (17%) qu'avec AT (37%), $p = 0,00001$.

⁵ Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD. 2012 ACR guidelines for management of gout. Part 2. Arthritis Care Res 2012; 64 : 1447-1461.

⁶ Cf EPAR.

La proportion de patients ayant eu recours à un traitement de secours (paracétamol et/ou codéine et prednisolone per os si nécessaire), critère secondaire a été plus faible dans le groupe canakinumab (37,3%) que dans le groupe AT (54,6%), $p = 0,001$.

Les données issues de la phase de suivi comparative en double aveugle de ces deux études ont suggéré un maintien de l'efficacité de canakinumab à 6 mois avec une probabilité de survenue d'une nouvelle crise plus faible avec le canakinumab (32%) qu'avec AT (56%), $p = 0,0001$.

Une analyse a été conduite dans un sous-groupe de patients en impasse thérapeutique, susceptibles de tirer un bénéfice particulier du traitement par le canakinumab. Ce sous-groupe, défini a posteriori, a inclus les patients ne pouvant être traités, ni par AINS, ni par colchicine (en raison d'une contre-indication, intolérance ou une inefficacité). Ils étaient ou non traités par hypo-uricémiants, en raison d'une contre-indication ou un échec préalable à ces traitements. Sur les 456 patients inclus dans les 2 études, 101 patients soit seuls 22% de l'effectif remplissaient ces critères. Dans ce sous-groupe, il a été mis en évidence des résultats similaires à ceux observés dans la population générale de l'étude (différence de -10,2 mm sur l'EVA à 72 h [-19,9 ; -0,4], $p=0,0208$ et probabilité d'une nouvelle crise à 12 semaines plus faible avec le canakinumab 16,6% versus 35,3% avec AT, HR 0,39; IC 95%, [0,17 ; 0,91], $p=0,0151$).

Cette analyse dans un sous-groupe non prévu au protocole initial de l'étude a un faible niveau de preuve.

On ne dispose pas de données chez les patients pour lesquels l'utilisation des corticoïdes est inappropriée.

Tolérance

La tolérance du canakinumab a été globalement satisfaisante dans l'ensemble des études réalisées dans l'indication arthrite goutteuse. Dans les 2 études de phase III et leurs extensions à 24 semaines, l'incidence des événements indésirables (EI) a été de 66,2% avec le canakinumab versus 52,8% avec AT. Des infections ont été rapportées chez 20,4% des patients traités par le canakinumab versus 12,2% de ceux traités par AT ; il s'agissait de rhinopharyngites, d'infections respiratoires hautes, de bronchite, de sévérité légère à modérée.

Le plan de gestion du risque inclut la surveillance des infections, neutropénies et thrombopénies, tumeurs malignes, vertiges, l'immunogénicité, l'augmentation de l'uricémie et les anomalies lipidiques et hépatiques.

011 PROGRAMME D'ETUDES

Dans l'indication arthrite goutteuse, le PGR prévoit la mise en place d'un registre de suivi des patients traités.

012 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La population de l'AMM du canakinumab (ILARIS) est restreinte aux patients atteints de goutte en impasse thérapeutique pour le traitement des crises : patients en échec ou ne pouvant être traités ni par AINS, ni par colchicine et ni par corticoïdes. Compte tenu du besoin thérapeutique chez ces patients, de la probable efficacité du canakinumab malgré le faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité dans cette population (analyses en sous-groupes *post-hoc*) et de ses possibles effets indésirables, le canakinumab (ILARIS) est une option thérapeutique. La Commission précise qu'ILARIS est un traitement de dernière intention de la crise de la goutte qui ne doit être utilisé qu'après appréciation du besoin thérapeutique réel.

Une fois la rémission obtenue, le traitement hypo-uricémiant doit être optimisé et associé à des mesures hygiéno-diététiques. Un intervalle de 3 mois doit être respecté entre 2 injections de canakinumab. La Commission rappelle qu'ILARIS ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

013 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

013.1 Service Médical Rendu

► Chez les patients ayant des crises fréquentes et en échec ou ne pouvant recevoir les traitements usuels, la goutte à un stade avancé est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie, liées aux atteintes articulaires ou rénales (lithiases, néphropathie).

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique

La goutte est une affection fréquente et invalidante. Cependant le fardeau de santé publique représenté par l'indication d'ILARIS, indiqué chez les patients présentant des crises fréquentes et pour lesquels les AINS et la colchicine ne peuvent être utilisés, est faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de la goutte est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des données disponibles versus corticoïdes, l'impact d'ILARIS sur la morbidité est modéré. Un impact sur la qualité de vie peut être attendu du fait de la réduction de la symptomatologie. Cependant, en l'absence de données, cet impact n'est pas quantifiable.

La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

Aussi, ILARIS apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.

Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ILARIS dans cette indication.

► Cette spécialité est un traitement symptomatique des accès aigus de dernière intention chez les patients ayant eu une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à un précédent traitement par AINS et colchicine et chez qui l'utilisation des corticoïdes est jugée inappropriée.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM chez ces patients.

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

013.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En raison :

- du besoin thérapeutique pour le traitement des crises chez les patients atteints de goutte en échec des traitements par AINS et colchicine et ne pouvant recevoir des corticoïdes;

- de la probable efficacité du canakinumab chez ces patients mais du faible niveau de preuve des données disponibles (analyse *post-hoc* en sous-groupe) et des possibles effets indésirables;

la Commission de la transparence considère qu'ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'arthrite goutteuse dans une population limitée aux seuls patients ayant des crises de goutte fréquentes en échec des traitements par AINS, colchicine et corticoïdes ou ne pouvant les recevoir.

014 POPULATION CIBLE^{7,8}

Compte tenu de son libellé d'AMM, la population cible d'ILARIS est constituée par les patients adultes ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.

Cette population est restreinte et difficile à évaluer faute de données épidémiologiques précises.

En 1999, la prévalence de la goutte était de 1,4% au Royaume-Uni⁹. Ce chiffre est confirmé dans une autre étude menée¹⁰ entre 2000 à 2005 au Royaume-Uni et en Allemagne.

Sur ces bases, on peut estimer la population atteinte de goutte en France à environ 600 000.

La proportion de patients atteints de goutte ne pouvant être traités ni par AINS, colchicine et corticoïdes est très restreinte et représenterait moins de 1% de la population de patients goutteux. Par conséquent, cette population peut être estimée au maximum à 6 000 patients en France.

En pratique courante, on observe que de nombreux patients goutteux difficiles à traiter se voient proposer des solutions alternatives à titre préventif avant d'avoir recours à un anticorps monoclonal : utilisation des faibles doses de colchicine (0,5 ou 1mg/j) et d'AINS (ex diclofénac 25mgx2/j) avec des risques que les rhumatologues savent bien maîtriser. En cas de situation sans recours, la mise en route d'un agent anti-IL1 peut être proposée en milieu hospitalier.

Ainsi, parmi les 6 000 patients goutteux difficiles à traiter en France seulement 10% seraient susceptibles d'être traités par ILARIS (avis d'experts).

En conséquence, la population susceptible de tirer un bénéfice du traitement par ILARIS serait de 600 patients.

015 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle qu'ILARIS est un médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer dans un délai de 2 ans des données sur les caractéristiques des patients traités en France dans l'arthrite goutteuse sur la base d'une étude de cohorte.

⁷ Chalès G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Revue du Rhumatisme 2011; 78: S109- S115.

⁸ Lioté F, Lancrenon S, Lanz S et al. GOSPEL: Prospective survey of gout in France. Part I : Design and patient characteristics (n=1003) Joint Bone Spine; 79 :464-470.

⁹ Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. Ann Rheum Dis 2005; 64:267-272

¹⁰ Annemans L et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in clinical practice. Ann Rheum Dis 2008;67:960-966.