

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ILARIS (canakinumab), inhibiteur de l'interleukine 1

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des crises d'arthrite goutteuse, uniquement chez les patients ayant des crises de goutte fréquentes en échec des traitements par AINS, colchicine et corticoïdes, ou ne pouvant les recevoir.

L'essentiel

- ▶ ILARIS a désormais l'AMM dans le traitement symptomatique des 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.
- ▶ Dans 2 études, il a montré son efficacité versus acétate de triamcinolone 40 mg sur la douleur et la probabilité de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivant le traitement. Le niveau de preuve chez les patients en impasse thérapeutique est toutefois faible.

Indications préexistantes

- Traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez l'enfant.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- 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 instauré, de préférence à distance d'un accès aigu. Le probénécide est l'alternative thérapeutique en cas 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 ml/min. Un autre uricosurique, la benzbromarone (DESURIC) reste disponible uniquement sous forme d'ATU nominative dans certaines situations particulières.
- 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.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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 et de ses possibles effets indésirables, ILARIS est une option thérapeutique chez les patients atteints de goutte en impasse thérapeutique pour le traitement des crises. C'est un traitement de dernière intention.

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

Données cliniques

- Dans deux études de phase III, 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 présentant de multiples crises de goutte mais qui, pour certains, pouvaient recevoir un traitement usuel de la crise, en particulier la colchicine et qui ne bénéficiaient pas d'un traitement hypo-uricémiant optimal.
- Dans ces 2 études groupées, la supériorité du canakinumab 150 mg sur l'AT 40 mg a été démontrée sur les 2 co-critères principaux: 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 l'AT (37%, $p = 0,00001$).
- Les données issues de la phase de suivi comparative en double aveugle de ces deux études ont suggéré un maintien de l'efficacité du canakinumab à 6 mois avec une probabilité de survenue d'une nouvelle crise plus faible avec le canakinumab (32%) qu'avec l'AT (56%, $p = 0,0001$).
- Le choix de l'acétonide de triamcinolone administré par voie IM comme comparateur (alors que les recommandations ACR 2012 privilégient la corticothérapie per os) 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) est discutable. 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 maladie. 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.
- Une analyse *post-hoc* (donc de faible niveau de preuve) a été conduite dans un sous-groupe de patients en impasse thérapeutique (patients ne pouvant être traités ni par AINS, ni par colchicine, en raison d'une contre-indication, intolérance ou inefficacité). Sur les 456 patients inclus dans les 2 études, 101 patients soit seuls 22% de l'effectif remplissaient ces critères. Dans ce sous-groupe, les résultats sont 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 l'AT (HR=0,39; IC 95% : [0,17 ; 0,91], non significatif). On ne dispose pas de données chez les patients pour lesquels l'utilisation des corticoïdes est inappropriée.
- 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 leur extension à 24 semaines, l'incidence des événements indésirables a été de 66,2% avec le canakinumab versus 52,8% sous AT. Des infections ont été rapportées chez 20,4% des patients traités par le canakinumab versus 12,2% sous AT ; il s'agissait de rhinopharyngites, d'infections respiratoires hautes, de bronchite, de sévérité légère à modérée.

Conditions particulières de prescription

- 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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ILARIS est important.
- ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) pour cette nouvelle indication.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du à compléter) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

^{**} L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »