

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 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	« Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) »

SMR	Important dans le traitement de l'AJs
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	ILARIS est un traitement de deuxième intention dans le traitement de l'AJs chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.
Population cible	Moins de 600 patients
Recommandations	La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai d'1 an.

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 23 octobre 2009 (dans les CAPS) AMM sous circonstances exceptionnelles ¹ uniquement dans les CAPS	
	Extension d'indication obtenue le 26 août 2013 dans l'AJIs	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament d'exception	
Classement ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AC	Inhibiteurs d'interleukine
	L04AC08	canakinumab

Le principe actif d'ILARIS, le canakinumab, est un anticorps monoclonal humain ciblé spécifiquement contre 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, un avis distinct sera rendu par la Commission pour cette indication.
- le 26 août 2013, dans l'AJIs, objet de la présente évaluation.

L'indication d'ILARIS dans l'AJI, maladie rare pédiatrique, est superposable à celle de ROACTEMRA (tocilizumab), inhibiteur d'IL-6, inscrit dans cette indication, suite à un avis de la Commission du 09 mai 2012 : traitement de 2^{ème} intention (échec des AINS et des corticoïdes), à partir de 2 ans. Le mode d'administration de ces deux spécialités diffère : ROACTEMRA s'administre en perfusion IV toutes les 2 semaines, à une dose adaptée au poids du patient. ILARIS s'administre par voie sous-cutanée, une fois par mois. ROACTEMRA étant réservé à l'usage hospitalier, la mise à disposition d'ILARIS par voie sous-cutanée à l'hôpital et en

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.

ambulatoire, pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins. La longue demie-vie d'ILARIS pourrait, en cas de mauvaise tolérance, être un inconvénient à son utilisation.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication concernée par l'examen :

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)

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

Autres indications non concernées par l'évaluation :

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. »

« 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.

**ces indications ont été traitées dans d'autres avis*

04 POSOLOGIE

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

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et, si le médecin le juge approprié, l'administration d'ILARIS peut être effectuée par le patient lui-même ou un soignant.

Dans l'AJIs, la dose recommandée d'ILARIS chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique, l'intérêt de la poursuite du traitement par ILARIS devra être reconsidéré.

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 de l'apparition de 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'AJs

ILARIS ne doit pas être instauré ou poursuivi chez les patients présentant une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

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, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints d'AJs

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital. Il peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment l'AJs. En cas de survenue ou de suspicion de SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de l'AJs car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, ILARIS ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints d'AJs, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

Le traitement de l'AJI systémique a pour objectif de contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie). Il n'existe pas de traitement curatif.

Les traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) constituent la première ligne de traitement.

Les AINS sont utilisés en première intention, en l'absence de contre-indication et de critère de gravité, mais leur efficacité est inconstante. La corticothérapie par voie générale est indiquée, après avis spécialisé, pour traiter les manifestations systémiques, en cas de toxicité hépatique des AINS, d'efficacité insuffisante ou d'intolérance aux AINS, de la présence de signes de sévérité (altération de l'état général, importante, perte de poids, toxicité systémique, anémie sévère, sérite symptomatique significative) ou de la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique. Lorsque la maladie est contrôlée, la dose de corticoïdes peut être progressivement diminuée en fonction de l'évolution des manifestations systémiques cliniques et biologiques (guide ALD édité par la HAS).

En cas de douleur liée aux arthrites, un traitement antalgique utilisant des produits non opioïdes, opioïdes faibles ou opioïdes forts peut également être administré. Les traitements symptomatiques par voie générale peuvent être associés à des injections intra-articulaires de corticoïdes, lorsque persistent une ou quelques arthrites. L'utilisation des corticoïdes au long cours chez l'enfant est associée à de nombreux effets indésirables notamment un retard de croissance et une déminéralisation osseuse.

Les traitements immunosuppresseurs tels que le méthotrexate et les anti-TNF ont une AMM uniquement dans les AJI d'évolution polyarticulaire. Selon les experts et le guide ALD édité par la HAS, leur utilisation dans l'AJI systémique est possible dans les formes peu inflammatoires, d'évolution polyarticulaire mais leur efficacité est inconstante. L'anakinra (KINERET, antagoniste du récepteur de l'IL1, n'a pas d'AMM dans l'AJI mais est proposé (hors AMM dans le PNDS) sur avis d'experts dans les formes d'AJI ayant des signes systémiques persistants au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA, anti-IL 6)⁸ qui a l'AMM dans cette indication.

Au vu de ces éléments, les alternatives thérapeutiques dans le traitement de fond de l'AJI systémiques ayant l'AMM sont peu nombreuses et il existe donc un besoin thérapeutique.

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 de patients à la date de l'évaluation.

07.1 Médicaments

Une autre spécialité est autorisée dans cette indication.

Il s'agit de ROACTEMRA (tocilizumab), inhibiteur de l'interleukine 6, administré en perfusion IV, exploitée par le laboratoire ROCHE. Son indication est strictement identique à celle d'ILARIS : « Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et

² Job Deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003

³ HAS. Protocole National de Diagnostic de Soin (PNDS) pour les arthrites juvéniles idiopathiques. Juillet 2009.

corticoïdes systémiques. 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) »

Elle a été évaluée par la Commission qui lui a attribué le 09/05/2012, un SMR important et une ASMR modérée (de niveau III), selon le libellé ci-après :

« 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. »

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

ROACTEMRA (tocilizumab) est le seul comparateur cliniquement pertinent pris en charge par l'assurance maladie.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

ILARIS dispose d'une AMM dans l'AJIs dans tous les pays de l'Union européenne et aux USA.

A la date de rédaction de ce document, ILARIS n'était pris en charge qu'en Allemagne dans son indication de l'AMM. L'évaluation en vue de sa prise en charge était en cours en Italie. Sa prise en charge n'était pas recommandée par le NICE (Royaume-Uni) faute de données fournies par le laboratoire.

Deux études cliniques versus placebo (2305 et 2301) et leur phase d'extension ouverte (2301 E1) ont été fournies.

Les patients issus d'une étude de phase II (2203) de recherche de dose ont été pris en compte pour l'évaluation de la tolérance.

09.1 Efficacité

Les données d'efficacité du canakinumab (ILARIS) dans le traitement de l'AJI systémique reposent sur les résultats de deux études⁴ de phase III, contrôlées versus placebo :

- l'étude 2305 (β-SPECIFIC 1) d'une durée de 1 mois (n =84) et,
 - l'étude 2301 (β-SPECIFIC 2) qui a comporté une partie ouverte et une partie double aveugle.
- Le laboratoire a aussi fourni les résultats intermédiaires de la phase d'extension ouverte (toujours en cours) des deux études versus placebo (étude 2301 E1).

Compte tenu d'un développement parallèle, la comparaison au tocilizumab n'a pas été possible. En effet, les patients ont été inclus dans les 2 études évaluant le canakinumab entre juillet 2009 et décembre 2010, or le tocilizumab n'a obtenu l'AMM en Europe⁵ dans l'AJIs que depuis le 1er août 2011.

Etude 2305

Objectif principal :

Démontrer la supériorité en termes d'efficacité (évaluée à l'aide du taux de réponse ACR pédiatrique 30 adapté⁶ à J15) d'une injection unique sous-cutanée de canakinumab par rapport au placebo.

Méthodologie :

Contrôlée versus placebo, randomisée et double aveugle.

Critères d'inclusion :

Des patients âgés de 2 à 19 ans, ayant une AJIs confirmée (critères ILAR 2004) et active (définie par la présence de fièvre > 38° depuis au moins 24 heures, d'au moins deux articulations inflammatoires et d'une CRP plasmatique > 30 mg/l) ont été inclus. Les patients recevant des traitements concomitants à une dose stable pouvaient être inclus (prednisone à une dose < 1 mg/kg/j depuis au moins 3 jours, méthotrexate à doses stables depuis au moins 8 semaines, AINS à doses stables depuis au moins 2 semaines avant l'entrée dans l'étude).

Les patients préalablement traités par anakinra, inhibiteurs du TNFα ou de l'IL-6 pouvaient être inclus à condition de respecter une période de sevrage établie à partir de la demi-vie de ces biothérapies.

Traitements reçus :

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection sous-cutanée unique à J1 de canakinumab 4 mg/kg (maximum 300 mg) ou de placebo. La randomisation a été stratifiée sur le nombre d'articulations actives (≤ 26 / > 26), la réponse à un traitement antérieur par l'anakinra (oui/non) et le palier de dose de prednisone ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg).

⁴ Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367: 2396-2405.

⁵ A noter qu'il dispose d'une AMM au Japon depuis avril 2008.

⁶ Critère ACR (American College of Rheumatology) adapté dans les études cliniques pour tenir compte de la présence des signes systémiques caractéristiques des AJIs notamment la fièvre.

Les doses de corticoïdes et de méthotrexate ont été maintenues constantes au cours de l'étude.

Critère principal de jugement d'efficacité :

Proportion de patients ayant une réponse ACR pédiatrique 30 (ACRpédi30) adaptée à J15.

La réponse ACRpédi30 adaptée par l'ajout du critère absence de fièvre est un critère composite validé qui a été utilisé pour l'évaluation de l'efficacité des autres biothérapies notamment du tocilizumab dans l'AJI.

La réponse ACRpédi30 adaptée était définie comme :

- une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 30% pour au moins 3 des variables 1 à 6 du score ACR pédiatrique, sans aggravation >30% de plus d'une variable de 1 à 6 de ce score et
- aucune fièvre intermittente ($\leq 38^\circ$) dans la semaine précédente (variable 7),

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

- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm
- l'évaluation globale par les parents ou le patient (si l'âge le permet) du bien-être global du sujet sur une EVA de 100 mm
- un questionnaire d'évaluation de l'état de santé de l'enfant (échelle de handicap CHAQ (0 à 3)
- le nombre d'articulations atteintes par l'arthrite
- le nombre d'articulations de mobilité réduite
- une mesure biologique de l'inflammation : CRP sérique (mg/l)
- l'absence de fièvre intermittente liée à l'AJIs au cours de la semaine précédente.

Calcul de l'effectif :

Un total de 122 patients devait être randomisé pour montrer une différence de 30% de répondeurs ACRpédi30 entre les 2 groupes à J15 avec un seuil de significativité de 0,025 et une puissance du test statistique de 90%.

Résultats

➤ Caractéristiques des patients inclus, cf. tableau 1 :

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables dans les deux groupes.

Un total de 84 patients (41 dans le groupe canakinumab et 43 dans le groupe placebo) a été inclus, l'âge moyen était de 9 ans à l'inclusion (avec 43% d'enfants entre 6 et 11 ans et 28,5% de moins de 6 ans), 59,5% étaient des filles. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 3,4 ans, environ 70% des patients recevaient une corticothérapie et 63% étaient traités par méthotrexate.

En effet, à la suite d'une analyse intermédiaire portant sur 80 patients (66% de l'effectif théorique), l'essai a été interrompu prématurément sur recommandation du Comité de Surveillance de l'essai en raison d'un taux de réponses inférieur dans le groupe placebo par rapport aux hypothèses initiales et une différence très significative du taux de réponses ACR pédiatrique entre les 2 groupes.

Concernant les traitements antérieurs par biothérapies, la proportion de patients préalablement traités par :

- anakinra était de 37%, comparable entre les deux groupes. La moitié des patients prétraités par anakinra (16 sur 31) ont arrêté le traitement pour une raison autre que l'efficacité et la tolérance ;
- étanercept était de 33%, le manque d'efficacité était la raison de l'arrêt du traitement ;
- adalimumab 8,3%, le manque d'efficacité était la raison de l'arrêt du traitement et ;
- tocilizumab 3,5%, le manque d'efficacité ou l'intolérance était la raison de l'arrêt du traitement ;
- Aucun patient n'avait été traité par l'abatacept.

Tableau 1.Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude 2305

	Canakinumab N=41	Placebo N=43	Total N=84
Age (ans)			
moyenne (ET)	8,3 (5,1)	9,7 (4,3)	9,0 (4,8)
Age catégorie n (%)			
≥ 2 - < 4ans	9 (20,9)	0 (00,0)	9 (10,7)
4 - < 6 ans	8 (18,6)	7 (17,9)	15 (17,9)
≥ 6 - < 12 ans	14(32,6)	22 (42,9)	36 (42,9)
≥ 12 - < 20 ans	12(27,9)	12 (28,6)	24 (28,6)
Ancienneté de la maladie (jours)			
moyenne (ET)	1146	1309	1225
Nombre d'articulations actives			
moyenne (ET)	15,8 (15,3)	12,4 (12,2)	14,1 (13,9)
médiane	10	7	8
CRP mg/ml			
moyenne (ET)	193 (157)	157 (123)	175 (142)
médiane	141	137	141
Traitement antérieur (%)			
anakinra	37,2	36,6	37
etanercept	30,2	36,6	33,3
adalimumab	7,0	9,8	8,3
tocilizumab	2,3	4,9	3,5
Nombre de patients avec et sans corticoïdes (%) à l'entrée			
avec	72,1	68,3	70,2
sans	27,9	31,7	29,8
Doses de corticoïdes (mg/kg/j)			
moyenne (ET)	0,38 (0,24)	0,87 (2,8)	0,61 (1,9)
min – max	0,02-1,00	0,09- 15,0	0,02- 15,0
médiane	0,34	0,21	0,27

➤ Résultats

Après 15 jours la proportion de patients ayant une réponse ACR pédiatrique 30 à J15 a été de 83,7% dans le groupe traité par canakinumab versus 9,8% dans le groupe placebo, soit une différence absolue en termes de proportion de répondeurs de 73,9% en faveur du canakinumab $p<0,0001$.

Les analyses dans les sous-groupes prédéfinis notamment l'utilisation ou non de corticoïdes à l'inclusion ont confirmé la robustesse de ce résultat, il n'a pas été mis en évidence d'influence de l'utilisation des corticoïdes à l'inclusion sur l'efficacité du canakinumab. La supériorité du canakinumab sur l'ensemble des critères secondaires notamment les pourcentages de réponse ACRpédi50/70/90/100 a aussi été démontrée.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 14% (6/43) dans le groupe canakinumab et 90,2% (37/41) dans le groupe placebo pour « efficacité thérapeutique non satisfaisante ». Aucun arrêt pour effets indésirables n'a été rapporté.

Etude 2301

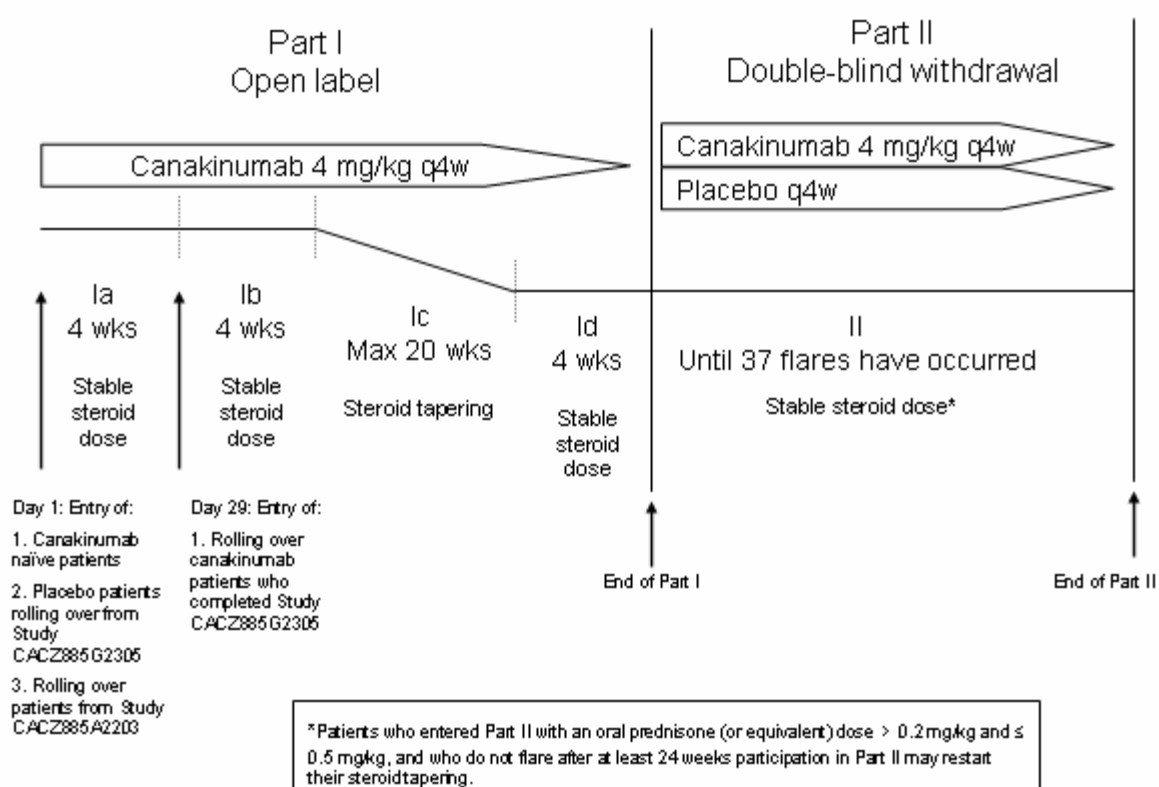
Objectifs et méthodologie :

Compte tenu de la rareté de la maladie et du souhait d'éviter l'administration d'un placebo pendant plus de 4 semaines cette étude de phase III, de méthodologie complexe a inclus des patients provenant de deux études ayant évalué le canakinumab (l'étude 2305 précédemment décrite et une étude de phase II de recherche de dose A2203) ainsi que de nouveaux patients.

Elle avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doses répétées de canakinumab en prévention des poussées inflammatoires.

Elle a comporté 2 parties, une partie 1 ouverte au cours de laquelle tous les patients étaient traités par le canakinumab suivie d'une partie 2, dans laquelle les patients sélectionnés comme répondeurs au canakinumab ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit le canakinumab soit le placebo.

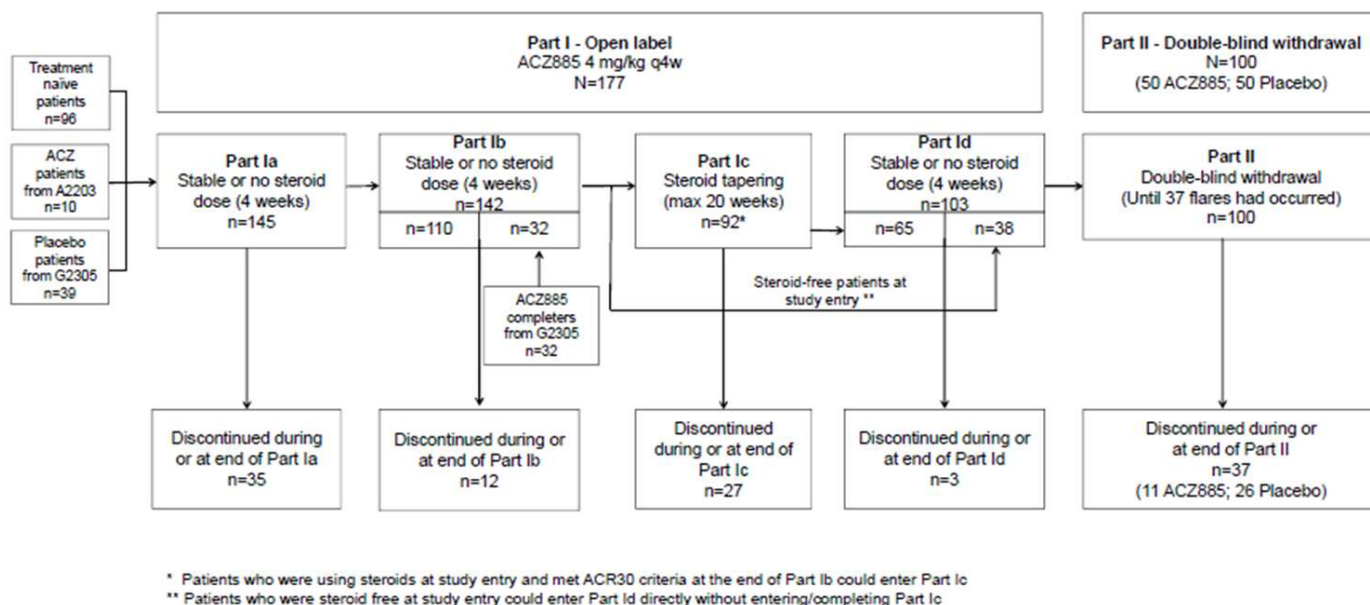
Figure 1. Schéma extrait de l'EPAR synthétisant l'étude 2301



- **Partie 1**

L'objectif principal de la partie 1 était d'évaluer si le traitement par le canakinumab permettait une réduction de la corticothérapie chez au moins 25% des patients. Elle a comporté 4 sous-parties (1a, 1b, 1c et 1d) et a duré jusqu'à 32 semaines (ce qui correspond à 8 injections du canakinumab).

Figure 2. Schéma extrait de l'EPAR synthétisant la partie 1I de l'étude 2301



Les parties 1a et 1b d'une durée de 4 semaines chacune (ce qui correspond à une injection sous cutanée de canakinumab) avaient pour objectif d'induire et de maintenir une réponse ACR 30 sans ajustement de la dose de corticoïdes.

Pouvaient être inclus dans la partie 1a les patients :

- naïfs de canakinumab car n'ayant jamais participé à une étude l'évaluant,
- issus de l'étude 2305 ayant reçu le placebo,
- issus de l'étude 2305 ayant été traités par le canakinumab mais n'ayant pas complété l'étude (arrêts de traitement avant l'évaluation à j15) ou n'ayant pas été répondeurs à j15,
- de l'étude de phase II A2203 ayant eu une rechute dans les 6 mois ou plus suivant la dernière injection de canakinumab.

Ces patients ont reçu une injection de canakinumab sans ajustement de leur dose de corticoïde s'ils en recevaient une.

A la fin de la partie 1a soit à J29, seuls les patients répondeurs ACR 30 pédiatrique (parmi ceux inclus en 1a) pouvaient poursuivre l'étude et être inclus dans la partie 1b. En plus de ces patients pouvaient directement être inclus en 1b, les patients ayant reçu une injection de canakinumab au cours de l'étude 2305 et ayant obtenu une réponse ACR 30 pédiatrique.

Dans la partie 1b comme au cours de la partie 1a, les patients ont eu une injection de canakinumab sans ajustement de leur dose de corticoïde.

A la fin des périodes 1a et 1b, tous les patients, quel que soit le moment de leur inclusion, avaient reçu 2 injections de canakinumab.

A la fin de la partie 1b, seuls les patients qui à leur inclusion dans l'étude étaient traités par corticoïde oral et qui étaient répondeurs ACR pédiatrique 50 avec une CRP ≤ 10 mg/l et sans fièvre ont été inclus dans la partie 1c.

La partie 1c a duré jusqu'à 20 semaines et avait pour objectif de diminuer les doses de corticoïdes selon un schéma prédéfini dans le protocole de l'étude (cf tableau 2).

Tableau 2. Schéma de réduction des doses de corticoïdes au cours de la partie 1c

Dose initiale de prednisone (ou équivalent)	Schéma de réduction spécifié au protocole
> 0,1 mg/kg/j	Réduction de 0,1 mg/kg par semaine jusqu'à atteindre un palier de 0,1 mg/kg/j
< 0,1 mg/kg/j	Réduction à 0.05 mg/kg/j, tous les jours pendant 1 semaine
≤ 0,05 mg/kg/j	En alternance (ex : toutes les 48h) pendant 2 semaines puis arrêt

Les patients issus de la partie 1b qui n'avaient pas été traités par corticoïdes ne participaient pas à la partie 1c mais entraient directement en partie 1d.

La partie 1d avait pour but d'administrer une dose de corticoïdes stable pendant 4 semaines avant randomisation dans la partie 2 de l'étude. La partie 1d permettait de s'assurer que les patients avaient reçu au moins 12 semaines de traitement par le canakinumab avant leur entrée dans la partie 2 randomisée.

• Partie 2

Les patients répondeurs ACR pédiatrique 30 au minimum en fin de partie 1 ont été randomisés dans la 2^{ème} partie pour recevoir le canakinumab 4 mg/kg toutes les 4 semaines ou le placebo. Les doses de corticoïdes devaient rester stables. L'objectif principal de cette 2^{ème} partie était de démontrer que le délai de rechute était plus long avec le canakinumab comparé au placebo.

Critère principal :

- Partie 1 : pourcentage de patients traités par corticoïdes à l'entrée de la partie 1 ayant pu diminuer les doses de corticoïdes tel que prévu au protocole en fin de partie 1c.
- Partie 2 : délai de rechute

Résultats

• Partie 1

Disposition des patients

Au total 177 patients ont été inclus dans la partie 1 dont :

- 145 en partie 1a (135 naïfs de canakinumab incluant 96 patients qui n'avaient pas participé à une étude antérieure, 39 ayant reçu le placebo dans l'étude 2305) et 10 patients de l'étude de phase II A2203).
- 142 en partie 1b dont 32 patients inclus ayant reçu préalablement le canakinumab et ayant terminé l'étude 2305 qui sont entrés directement en partie 1b.
- 92 patients en partie 1c
- 103 en partie 1d comprenant les patients qui avaient réduit avec succès les doses de corticoïdes selon les critères stipulés au protocole (n=65) et les patients non traités par corticoïdes à l'entrée dans l'étude et passés directement de la partie 1b à 1d (n= 38)

Soixante-dix-sept patients sur les 177 (43,5%) ont interrompu prématurément le traitement en partie 1, principalement en raison d'une efficacité insuffisante (72/77).

Caractéristiques des patients (cf. tableau 3)

Les patients inclus en partie 1 avaient un âge moyen de 8,7 ans (43% des patients avaient un âge compris entre 6 et 11 ans), l'ancienneté moyenne de la maladie était de 3,2 ans, 84% des patients avaient des signes systémiques. La proportion de patients recevant un traitement à l'inclusion était de 72% pour la corticothérapie, 54% pour le méthotrexate, 60% pour les AINS.

Les traitements antérieurs par biothérapies étaient rapportés pour :

- 83 patients (46,9%) avec l'anakinra (les raisons d'arrêt de traitement étaient le manque d'efficacité 20,9%, la tolérance 11,3% ou autre raison).
- 58 patients (32,8%) avec l'etanercept (n=56, 31,6% pour manque d'efficacité),

- 10 patients (5,6%) avec le tocilizumab (arrêt de traitement à la fois pour manque d'efficacité et tolérance)
 - 9 patients (5,1%) avec l'adalimumab tous pour manque d'efficacité
- Aucun patient n'avait été traité par l'abatacept.

La durée médiane de traitement dans cette partie 1 a été de 113 jours (4 à 233 jours), soit 3,8 mois comportant un nombre médian de 4 injections de canakinumab.

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la partie 1 et à l'inclusion dans la partie 2 de l'étude 2301

Partie 1		A l'inclusion dans la partie 2 selon randomisation		
Canakinumab N=177		Canakinumab N=50	Placebo N=50	Total N=100
Age (ans)				
moyenne (ET)	8,7 (4,5)	9,1 (4,2)	9,0 (4,8)	9,1 (4,5)
Age catégorie n (%)				
≥ 2 - < 4ans	21 (11,9)	5 (10,0)	5 (10,0)	10 (10,0)
≥ 4 - < 6 ans	32 (18,1)	5 (10,0)	11 (22,0)	16 (16,0)
≥ 6 - < 12 ans	76(42,9)	24 (48,0)	18 (36,0)	42 (42,0)
≥ 12 - < 20 ans	48(27,1)	16 (32,0)	16 (32,0)	32 (32,0)
Sexe				
masculin (%)	44,6	44,0	46,0	45,7
Féminin (%)	55,4	56,0	54,0	55,0
Ancienneté de la maladie (jours)				
moyenne (ET)	1123 (1098)	1350 (1102)	973 (1110)	1154(1115)
médiane	757	1000	658	806
min - max	56 - 5367	136 – 4517	56 - 5367	56 – 5367
Nombre d'articulations actives (n)				
moyenne (ET)	14,9	10,5	11,6	11,1
médiane	10	7,0	7,5	7,0
CRP mg/ml				
moyenne (ET)	198 (147)	183 (161)	182 (141)	182 (153)
médiane	160	121	149	138
Traitement antérieur (%)				
par MTX	53	56	52	54
Par biothérapie (%)	66	66	54	
- anakinra	46,9	50,0	40,0	45,0
- etanercept	32,8	26,0	22,0	24,0
- adalimumab	5,1	8,0	4,0	6,0
- tocilizumab	5,6	8,0	2,0	5,0
Nombre de patients avec et sans corticoïdes à l'entrée (%)				
Avec	72,3	64	60	62
Sans	27,7	36	40	38
Doses de prednisone ou équivalent (mg/kg/j)				
moyenne (ET)	0,37 (0,28)	0,29 (0,25)	0,35 (0,35)	0,32 (0,26)
médiane	0,27	0,2	0,27	0,26
min - max	0,02- 1	0,02- 1	0,03- 0,97	0,02- 1

Résultats de la partie 1 ouverte sur le critère principal relatif à la réduction de la dose de corticoïdes

Compte tenu du caractère non comparatif de cette partie, les résultats qui en sont issus sont purement descriptifs et par conséquent leur niveau de preuve est très faible.

Sur les 128 patients inclus dans la partie 1 et qui recevaient des corticoïdes à l'inclusion, 92 ont tenté en partie 1c une réduction progressive des corticoïdes. La proportion de patients ayant diminué avec succès les doses de corticoïdes en fin de partie 1c selon le schéma prévu au protocole a été de 44,5% (57/128) versus 55,5% (71/128) qui n'ont pas réussi. L'objectif d'atteindre 25% de patients réduisant leur dose de corticoïde a donc été atteint. La dose moyenne de corticoïdes a été réduite de 0,34 mg/kg/j à l'inclusion à 0,05 mg/kg/j.

- Partie 2 (randomisée)

Disposition des patients

Au total 100 patients identifiés comme répondeurs ACRpédi30 au cours de la partie 1 ont été randomisés en partie 2, à raison de 50 patients par groupe.

Caractéristiques des patients (cf. tableau 3)

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables entre les deux groupes de traitement même si on peut noter que :

- moins de patients étaient âgés de 4-5 ans dans le groupe canakinumab (10%) comparés au placebo (22%) et plus de patients étaient âgés de 6-11 ans dans le groupe canakinumab (48%) comparé au placebo (36%).
- la durée médiane depuis le diagnostic de la maladie était d'environ 2,7 ans dans le groupe canakinumab versus 1,8 an dans le groupe placebo
- la proportion de patients ayant eu 2 poussées inflammatoires ou plus dans les 12 mois précédant leur entrée dans l'étude était de 58% dans le groupe canakinumab versus 40% dans le groupe placebo
- la proportion de patients ayant des signes systémiques dans les 6 mois de la maladie était de 90% dans le groupe canakinumab versus 72% dans le groupe placebo.

Aucune différence statistique n'a toutefois été mise en évidence entre les 2 groupes sur ces paramètres.

Trente-sept (37) patients ont arrêté le traitement au cours de la partie 2 (canakinumab : 11, placebo : 26), principalement pour efficacité insuffisante ou rechute (canakinumab : 11/50, placebo : 20/50). Quatre (4) patients ont arrêté le traitement pour effet indésirable (tous dans le groupe placebo).

La durée médiane de traitement dans cette partie 2 a été de 221 jours (soit 7,4 mois) dans le groupe canakinumab et de 181 jours (soit 6 mois) dans le groupe placebo.

Ainsi, les patients ont été traités dans l'étude 2301 (partie 1 + partie 2) en moyenne 1 an.

Critère principal = délai de rechute

Pour le groupe placebo, le délai médian de rechute était de 236 jours soit environ 8 mois (IC_{95%} : 141 – 449 jours). Celui-ci n'a pas pu être estimé dans le groupe canakinumab en raison du faible nombre de rechutes observées (< 50%), p=0,0043).

La réduction du risque relatif de survenue d'une poussée a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier avec le canakinumab par rapport au placebo à 64% (HR 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; p = 0,0032).

Données d'extension des 2 études précédentes

Cette phase est en cours, seuls des données intermédiaires ont été présentés. La durée médiane d'exposition était de 49 semaines (3-144). Près d'un tiers (42/147) des patients ont été traités pendant une durée ≥ 96 semaines (2 ans). Ces données suggèrent un maintien de l'efficacité de canakinumab.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance du canakinumab dans l'AJIs sont issues de 4 études dont 2 études de phase III (2301, 2305), des résultats intermédiaires de leur phase d'extension ouverte (2301 E1) ainsi que d'une étude de phase II (2203). Au total, 201 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à moins de 20 ans ont été traités par le canakinumab dans ces études cliniques. La durée médiane d'exposition a été de 617 jours (4 - 1829) et le nombre médian d'injections a été de 22 (1- 49).

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable (EI) au cours des études a été de 85,1% (171 sur 200). Les EI les plus fréquents ont été les infections. Ont été rapportés : rhinopharyngites (29,4%), toux (25,9%), fièvre (25,9%), vomissements (22,9%), diarrhée 22,4%, infections respiratoires hautes (22,4%) et céphalées (20,9%). La majorité de ces EI étaient de sévérité légère à moyenne. Des EI graves ont été rapportés chez 16,9% des patients.

Quatre décès ont été rapportés au cours des études dont 2 liés à une infection et 2 suite à un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Aucun de ces décès n'a été imputé, par l'investigateur, au canakinumab .

Le SAM est une complication grave et la principale cause de mortalité des AJIs. Au cours des études, 12 cas de SAM ont été rapportés (10 dans le groupe canakinumab et 2 dans le groupe placebo) dont 2 cas d'évolution fatale (1 dans chaque groupe). Parmi les 10 cas rapportés dans le groupe canakinumab, 7 furent considérés par les investigateurs comme probablement imputables au traitement.

L'EMA a considéré qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée sur une éventuelle augmentation du risque de SAM chez les patients atteints d'AJIs et traités par canakinumab. Elle a demandé la mise en place d'un registre pour suivre les SAM ainsi que les autres risques identifiés et potentiels dans le cadre du PGR.

Trente patients (15%) ont eu des infections qui ont été considérées comme graves dont 2 patients (1%) ayant arrêté le traitement suite à l'infection.

L'incidence des arrêts de traitement du canakinumab pour EI a été de 9,5%, principalement pour une poussée d'arthrite juvénile (4%), SAM (2,5%), fièvre (1%) et pneumonie (1%).

Aucune réaction locale sévère à l'injection n'a été rapportée au cours des études.

Au total, la médiane de suivi des patients est courte (600 jours) pour apprécier la tolérance à moyen et long terme d'ILARIS (notamment en ce qui concerne le SAM) d'où la nécessité du suivi post-commercialisation demandé dans le cadre du PGR.

09.3 Résumé & discussion

Efficacité

Dans une étude, l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de canakinumab a été évaluée versus placebo. Quarante-trois (43) patients qui avaient une arthrite systémique active avec fièvre, au moins 2 articulations actives et une protéine réactive C supérieure à 30 mg/l, ont reçu une injection sous-cutanée de 4 mg/kg de canakinumab et 41 ont reçu un placebo. Ces patients étaient âgés en moyenne de 9 ans, la majorité 59,5% étaient des filles, la maladie durait depuis plus de 2 ans, 63% étaient traités par le méthotrexate et 70% recevaient une corticothérapie.

Après 15 jours, 84% des patients traités par le canakinumab ont eu une réponse ACR pédiatrique 30 adaptée (critère principal) et 10% avec le placebo, soit une différence absolue en termes de proportion de répondeurs de 73,9% en faveur du canakinumab $p < 0,0001$.

Dans cette étude, 14% (6/43) des patients du groupe canakinumab et 90,2% (37/41) de ceux du groupe placebo ont arrêté le traitement pour « efficacité thérapeutique non satisfaisante ». Aucun arrêt pour effets indésirables n'a été rapporté.

Dans une deuxième étude, sur 128 patients sélectionnés comme répondeurs au canakinumab (réponse ACR 30 pédiatrique) qui étaient traités par corticoïdes au moment de leur inclusion dans l'étude, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Parmi eux, 44,5% (57/128) ont diminué avec succès leurs doses de corticoïdes. La dose moyenne de corticoïdes a été réduite de 0,34 mg/kg/j à l'inclusion à 0,05 mg/kg/j. en raison du caractère non comparatif de cette phase, le niveau de preuve de ces résultats est très faible.

Dans la deuxième partie de l'étude, 100 patients ont été randomisés pour être traités soit par le canakinumab soit par le placebo. Le délai médian de rechute (critère principal) a été de 236 jours soit 7,9 mois (IC_{95%} : 141 – 449 jours) avec le placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe canakinumab en raison du faible nombre de rechutes observées (< 50%), p=0,0043). La réduction du risque relatif de survenue d'une poussée a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier avec le canakinumab par rapport au placebo à 64 % (HR 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; p = 0,0032).

Au cours de cette partie, 37 patients ont arrêté le traitement (canakinumab : 11, placebo : 26), principalement pour efficacité insuffisante/rechute (canakinumab : 11/50, placebo : 20/50). Quatre (4) patients ont arrêté le traitement pour effet indésirable (tous dans le groupe placebo).

Les données issues de la phase de suivi ouverte de ces deux études sont actuellement limitées (durée médiane d'exposition de 49 semaines), elles suggèrent un maintien de l'efficacité de canakinumab.

Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections (rhinopharyngites et infections des voies respiratoires hautes). La majorité de ces EI étaient de sévérité légère à moyenne. Des EI graves ont été rapportés chez 16,9% des patients. Quatre décès non reliés au canakinumab ont été rapportés au cours des études. Douze (12) cas de syndrome d'activation macrophagique SAM ont été rapportés (10 avec le canakinumab et 2 avec le placebo) dont 2 cas d'évolution fatale (canakinumab : 1 ; placebo : 1). Un registre de suivi des SAM est prévu dans le cadre du PGR. Aucune réaction locale sévère à l'injection n'a été rapportée au cours des études.

Au total, la médiane de suivi des patients est courte (600 jours) pour apprécier la tolérance à moyen et long terme d'ILARIS (notamment en ce qui concerne le SAM) d'où la nécessité du suivi post-commercialisation demandé dans le cadre du PGR.

09.4 Programme d'études

Un registre de suivi est prévu dans le cadre du plan de gestion de risques d'ILARIS.

Le PGR prévoit aussi la mise en place d'une étude de phase IV et la poursuite de la phase d'extension en cours :

Study/activity Type, title and category (1-3)	Objectives	Safety concerns addressed	Status	Date for submission of interim or final reports
CACZ885 G2301E1	To provide further long term efficacy and safety data of canakinumab in SJIA patients treated with canakinumab in SJIA pivotal trials.	Long term efficacy, Long term safety, Immunogenicity/allergenicity, Macrophage Activation Syndrome (for SJIA)	On-going	Dec 2014

Phase IV Study (under development): Canakinumab (ACZ885) dose reduction or dose interval prolongation in active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): efficacy and safety study	To explore the efficacy and safety of canakinumab dose reduction or dose interval prolongation in canakinumab treatment-naïve patients who are both responders and who satisfy pre-defined criteria for inclusion	Long term safety and efficacy of reduced dosing regimen or reduced dosing frequency in patients reaching inactive disease status for 18 months	Planned	TBD
SJIA Pharmachild registry	To collect prospective safety, tolerability, efficacy, and treatment adherence information on juvenile idiopathic arthritis (JIA) subjects exposed to any biologic agents and methotrexate (MTX), according to local standard practice	Infections, Neutropenia, Thrombocytopenia, Opportunistic infections, Severe injection site reactions, Malignancy, Canakinumab – immunosuppressant, combination therapy toxicity (for CAPS and SJIA), Macrophage activation syndrome (for SJIA), Missing information: Pregnancy	Under discussion	

010 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le canakinumab est le premier anti-IL 1 à disposer d'une AMM chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.

Il s'administre en injection S.C. une fois par mois, ce qui devrait permettre, contrairement à l'autre biothérapie actuellement disponible dans cette indication (tocilizumab, anti-IL6, perfusion I.V. 2 fois par mois, réservé à l'usage hospitalier), la prise en charge ambulatoire de certains patients.

Compte tenu de sa longue demi-vie, son utilisation doit être envisagée en tenant compte des risques infectieux et une attention particulière doit être portée à la possible survenue d'un syndrome d'activation macrophagique, rapportée dans les études cliniques avec le canakinumab, même s'il n'est pas formellement établi à ce jour qu'ILARIS augmente l'incidence de ce syndrome (Cf. RCP).

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

011.1 Service Médical Rendu

► 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 semaines⁷. 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 cutanée⁸.

► ILARIS est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par l'AJI systémique, pathologie rare, est faible du fait du nombre restreint de patients concernés par cette affection. Le fardeau représenté par l'indication d'ILARIS, indiqué chez les patients à partir de 2 ans et plus qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques, est donc au mieux faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO¹, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, en l'absence d'étude versus comparateur actif, un impact modéré sur la morbidité est attendu chez les patients traités. L'impact supplémentaire d'ILARIS par rapport à la prise en charge habituelle, ne peut être déterminé. Un impact sur la qualité de vie du fait de l'amélioration fonctionnelle peut être attendu, cependant, les données présentées (questionnaires CHQ-PF50) sont parcellaires et ne permettent pas de déterminer cet impact.

La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

Aussi, ILARIS apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique au mieux faible est attendu pour ILARIS dans cette indication.

► Cette spécialité est indiquée en deuxième intention de l'AJI systémique, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

► Il n'existe qu'une alternative thérapeutique ; une seule spécialité a l'AMM dans cette indication (ROACTEMRA-tocilizumab).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ILARIS est important.

⁷. Job Deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

⁸. Heyman R, Prieur AM. Les formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique : diagnostic et pronostic. Med Ther Pediatr 2006 ; 9(1): 16-22. 9

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

012 POPULATION CIBLE

Compte tenu de son libellé d'AMM, la population cible d'ILARIS est constituée par les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'AJI systémique active n'ayant pas eu une réponse adéquate à un traitement antérieur par AINS et corticoïdes systémiques. Elle est du même ordre que celle du tocilizumab (ROACTEMRA).

Selon les données de l'INED, il y aurait en France, au 1er janvier 2013, environ 12 522 000 enfants âgés de 2 à 17 ans.

Selon ORPHANET⁹, la prévalence de l'AJI systémique en France est estimée à environ 5 /100 000 soit environ 600 patients.

On ne dispose pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la part des patients présentant une réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes.

013 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 réévaluer ILARIS dans un délai d'1 an notamment sur la base des données du registre demandé dans le cadre du PGR.

⁹Les cahiers d'Orphanet, séries maladies rares. Prévalence des maladies rares juin 2013.