

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

KINERET 100mg/0,67ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 3400927731952)

Boîte de 7 (CIP : 3400927732034)

Boîte de 28 (CIP : 3400927732263)

Laboratoire Sobi France

DCI	Anakinra
Code ATC (2014)	L04AC03 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Kineret 100mg/0,67ml est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le methotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</p> <p>Kineret 100mg/0,67ml est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le syndrome chronique infantile neurologique, cutanée et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID), - Le syndrome de Muckle-Wells (MWS), - Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS). »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dans l'indication : polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate</u> Faible ➤ <u>Dans l'indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)</u> Important
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dans l'indication : polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate</u> Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites. ➤ <u>Dans l'indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)</u> Compte tenu de son efficacité montrée dans des formes sévères des cryopyrinopathies (syndrome CINCA/NOMID) malgré les limites méthodologiques des études disponibles, de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients âgés de moins de 2 ans et malgré la nécessité d'injections quotidiennes, KINERET, comme ILARIS, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dans l'indication : polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate</u> L'anakinra administré en une injection sous-cutanée quotidienne approximativement à la même heure constitue un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies. ➤ <u>Dans l'indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)</u> Compte tenu des résultats d'une étude prospective menée chez des patients atteints de la forme la plus sévère des CAPS (syndrome CINCA), l'anakinra est un traitement de première intention des trois entités cliniques des CAPS, chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans, au même titre que le canakinumab. L'absence d'études comparatives ne permet pas la hiérarchisation de ces produits au sein de la stratégie thérapeutique. Entre 8 mois et 2 ans, l'anakinra est le seul traitement disposant de l'AMM et ayant démontré son efficacité.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 20 novembre 2013 (procédure centralisée) ; Suivi particulier : plan de gestion de risques (PGR) avec mise en place de quatre registres
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament d'exception Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription limité à certains professionnels de santé : spécialistes en rhumatologie, médecine interne, pédiatrie, dermatologie.

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AC	Inhibiteurs d'interleukine
	L04AC03	Anakinra

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste de produits agréés aux collectivités, pour une présentation de KINERET 100mg/0,67ml solution injectable, en seringue graduée dans chacune des deux indications suivantes :

- **Polyarthrite rhumatoïde en association avec le methotrexate**

Dans cette indication il s'agit d'un complément de gamme, à la présentation en en seringue non graduée. En date du 16 octobre 2013, dans le cadre de son renouvellement d'inscription¹, le service médical rendu de KINERET en seringue non graduée a fait l'objet d'une réévaluation par la Commission de la transparence (avis du 16 octobre 2013), estimant que celui-ci était **faible** et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Cet avis a fait l'objet d'une audition le 11 juin 2014, dans le cadre de l'article R 163-13 du code de la sécurité sociale, qui n'a pas entraîné de modifications des conclusions de celui-ci.

La laboratoire n'a par ailleurs pas fourni de nouvelles données pour cette inscription.

- **Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

La demande d'inscription de KINERET dans cette indication concerne uniquement la nouvelle forme injectable en seringue graduée ; il s'agit donc d'une primo-inscription.

Le principe actif de KINERET est l'anakinra, un analogue recombinant de l'IL1a (antagoniste naturel des récepteurs de l'interleukine 1).

Compte tenu des récentes évaluations de KINERET dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde (avis de la Commission du 11 juin 2014) et de l'absence de nouvelle donnée, seules les conclusions de l'avis du 16 octobre 2013² seront reprises dans cet avis.

¹ Avis de première inscription de KINERET dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, en date du 10 juillet 2002, et renouvellement d'inscription en date du 6 février 2008 (SMR important).

² Avis de renouvellement d'inscription de KINERET dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, daté du 16 octobre 2013 (présentation en forme injectable en seringue non graduée).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Kineret 100mg/0,67ml est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

Kineret 100mg/0,67ml est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), notamment :

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

04 POSOLOGIE

« Posologie

Le traitement par Kineret 100mg/0,67ml doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des syndromes périodiques associés à la cryopyrine.

Polyarthrite rhumatoïde : adultes

La dose recommandée de Kineret est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée. La dose doit être administrée chaque jour, approximativement à la même heure.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine : adultes, adolescents, enfants et bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg.

Dose d'attaque :

La dose initiale recommandée pour tous les sous-types de syndromes périodiques associés à la cryopyrine est de 1-2 mg/kg/jour par injection sous-cutanée. La réponse thérapeutique se traduit principalement par une réduction des symptômes cliniques, tels que la fièvre, le rash, les douleurs articulaires et les céphalées, mais aussi des marqueurs sériques inflammatoires (taux de CRP/SAA), ou de la survenue d'érythèmes.

Dose d'entretien pour les formes légères de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (FCAS, MWS léger) :

Les patients sont généralement bien contrôlés en maintenant la dose initiale recommandée (1-2 mg/kg/jour).

Dose d'entretien pour les formes sévères de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (MWS et NOMID/CINCA) :

Selon la réponse thérapeutique, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose après 1 à 2 mois. En cas de syndromes périodiques associés à la cryopyrine sévères, la dose d'entretien est généralement de 3-4 mg/kg/jour, dose qui peut être augmentée à 8 mg/kg/jour au maximum.

Outre l'examen des symptômes cliniques et l'analyse des marqueurs inflammatoires dans les formes sévères de CAPS, il est recommandé d'évaluer l'inflammation du SNC, y compris de l'oreille interne (IRM ou scanner, ponction lombaire et audiologie) et des yeux (examen ophtalmologique) après les 3 premiers mois de traitement, puis tous les 6 mois, jusqu'à ce que la dose efficace ait été identifiée. Lorsque les patients sont bien contrôlés sur le plan clinique, le contrôle du SNC et l'évaluation ophtalmologique peuvent être réalisés une fois par an.

Population gériatrique (≥65 ans)

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, aucun ajustement de dose n'est nécessaire. La posologie et le mode d'administration sont identiques à ceux des adultes de 18 à 64 ans.

Les données sont limitées pour les patients âgés souffrant de CAPS. Aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire.

Population pédiatrique (<18 ans)

Polyarthrite rhumatoïde : l'efficacité de Kineret chez les enfants souffrant de polyarthrite rhumatoïde (arthrite chronique juvénile) âgés de 0 à 18 ans n'a pas été établie.

Syndromes périodiques associés à la cropyrine : chez les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg, la posologie et le mode d'administration sont les mêmes que pour les patients adultes souffrant de CAPS, en fonction du poids. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 8 mois.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Kineret ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.3 du RCP). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} de 50 à 80 ml/minute). En l'absence de données spécifiques, Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} de 30 à 50 ml/minute).

Mode d'administration

Kineret est administré par voie sous-cutanée.

Kineret est présenté en seringue graduée préremplie prête à l'emploi, qui permet d'administrer des doses comprises entre 20 et 100 mg. La dose minimale étant de 20 mg, la seringue n'est pas adaptée aux patients pédiatriques pesant moins de 10 kg. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS, Cryopyrin-associated periodic syndrome) ou cryopyrinopathies, sont des maladies auto-inflammatoires d'origine héréditaire. Le diagnostic des CAPS est évoqué cliniquement, il peut être confirmé par l'identification d'une mutation du gène NALP3/NLRP3 qui code pour la cryopyrine. Trois expressions phénotypiques sont décrites.

L'urticaire familiale au froid ou le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS³) est la forme la moins sévère des CAPS. Il s'agit d'une pathologie très rare caractérisée par une éruption transitoire, une fièvre et des douleurs articulaires, faisant suite à une exposition généralisée au froid. Les crises surviennent généralement une à deux heures après exposition et durent moins de 24 heures.

Le syndrome de Muckle-Wells⁴ (MWS) est un syndrome d'urticaire fébrile avec arthrites et surdité neurologique. Les premières manifestations sont une urticaire accompagnée d'une fébricule, non prurigineuse, parfois invalidante car presque permanente. Les autres signes inflammatoires sont essentiellement une atteinte articulaire (arthralgies ou arthrites), oculaire (conjonctivite). A ces signes s'associe une surdité neurosensorielle qui s'installe dans l'adolescence. La gravité de l'affection réside dans la survenue inconstante d'une amylose généralisée de type AA.

Le syndrome CINCA⁵ (chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire, appelé NOMID en Amérique du Nord), forme la plus sévère, associe trois signes essentiels :

- des signes cutanés avec éruption maculo-papuleuse de type urticarien, très souvent présente dès la naissance et variable dans le temps,
- une atteinte articulaire, d'expression variable pouvant induire des poussées articulaires ponctuelles ne laissant pas d'anomalie entre les crises, ou bien de façon imprévisible des anomalies du cartilage de conjugaison donnant un aspect d'arthropathies hypertrophiantes (30% des cas)
- une atteinte du système nerveux central entraînant des céphalées ; dans les formes sévères, un retard mental est possible. L'atteinte neurosensorielle inclut une atteinte oculaire, de nature inflammatoire (uvéite, atteinte papillaire, névrite optique pouvant entraîner une cécité) et souvent une surdité de perception progressive. Ce syndrome évolue dans un contexte d'inflammation chronique, avec des poussées de fièvre d'intensité variable et survenue de méningite aseptique à polynucléaires neutrophiles.

La mortalité est élevée, conséquence de de l'amylose AA (insuffisance rénale au début, mais pouvant concerner d'autres organes comme le foie, la rate, le cœur, le tube digestif ou le système nerveux périphérique) qui concerne environ 25% des patients non traités souffrant de formes de CAPS de gravité intermédiaire comme les MWS. L'espérance de vie moyenne de ces patients sans traitement n'est pas connue. Environ 20 % des patients atteints de CINCA décèdent avant l'âge de 20 ans.

Prise en charge des cryopyrinopathies

Le diagnostic précoce de cryopyrinopathie est le garant d'une prise en charge thérapeutique adaptée et d'une modification radicale de la qualité de vie de ces patients. La précocité de mise en route des traitements spécifiques pourrait prévenir le développement de lésions neurosensorielles et neurologiques potentiellement irréversibles, et probablement de lésions d'amylose.

³ Hoffman HM. Familiale Cold Autoinflammatory Syndrome, Orphanet Encyclopedia. February 2005

⁴ Grateau G. Le syndrome de Muckle-Wells. Encyclopédie Orphanet. Février 2005

⁵ Neven B. Le syndrome CINCA. Encyclopédie Orphanet. Février 2007

La prise en charge d'un patient atteint de CAPS débute à l'âge pédiatrique et fait appel à de multiples spécialistes. Elle doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence pour les maladies auto-immunes et les maladies systémiques rares.

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, notamment :

- à court et moyen terme : restaurer un confort de vie au quotidien (en particulier diminuer la fatigue, et les douleurs chroniques), traiter les crises éventuelles, prévenir au moins partiellement les poussées, et surveiller le développement statural et psycho-social chez l'enfant et l'adolescent,
- à long terme : limiter les séquelles de la maladie, éviter ou traiter l'amylose secondaire.

La stratégie thérapeutique varie avec la gravité de la maladie. Elle va de l'abstention thérapeutique, aux biothérapies anti-IL1 en passant par divers traitements symptomatiques, en particulier des arthralgies et arthrites.

Un traitement de fond susceptible de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, de prévenir efficacement les poussées, d'améliorer significativement la qualité de vie, et d'empêcher le développement de l'amylose secondaire dans les formes intermédiaires et graves des CAPS (MWS et CINCA), est justifié.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine-1 (ou biothérapies anti-IL-1). Un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS (grade A) et de CINCA (grade B) pour éviter les poussées de la maladie et pour tenter d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (grade D). Il doit aussi être proposé aux patients souffrant d'un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid (grade A et C).

Parmi les agents pharmacologiques bloquant l'IL-1, on retrouve :

- L'analogue de l'IL1R antagoniste ou anakinra : molécule recombinante humaine non glycosylée, analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1a et b (IL1-Ra), de demi-vie courte (4-6 heures).
- L'anticorps monoclonal anti-IL1b ou canakinumab : anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL1 β de demi-vie très longue (28-30 jours).

Les autres traitements pharmacologiques utilisés par le passé (colchicine, des DMARD (Disease-modifying AntiRheumatic Drug) et des biothérapies anti-TNF, immunoglobulines IV) ne sont plus recommandés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Un seul médicament dispose d'une AMM et d'une prise en charge dans les CAPS pour les patients à partir de 2 ans, il s'agit d'ILARIS (canakinumab) qui est de la même classe pharmacothérapeutique (inhibiteurs de l'interleukine 1) que l'anakinra.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Ilaris (canakinumab) Novartis	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 néonatal (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.	10 février 2010 Inscription dans les CAPS à partir de l'âge de 4 ans	Important	ILARIS apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients (adultes, adolescents et enfants de plus de 4 ans) atteints du syndrome périodique associé à la cryopyrine, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.
		5 février 2014 Extension d'indication dans les CAPS de 2 à 4 ans		Malgré les limites méthodologiques des études disponibles justifiées par le faible nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) mais l'intérêt indiscutable de la place du canakinumab dans la prise en charge de ces patients en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et prise en charge à ce jour, la Commission de la transparence considère que la spécialité ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 4 ans et pesant au moins 7,5 kg atteints de CAPS [...]

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

ILARIS est le comparateur cliniquement pertinent de KINERET.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités KINERET ont obtenu l'AMM dans les CAPS en Europe (procédure centralisée en novembre 2013) et aux Etats-Unis (décembre 2012).

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population
Royaume-Uni	Evaluation à venir par les groupes de référence cliniques	-
Espagne	Evaluation à venir par l'AEMED	-
Italie	Evaluation à venir par l'AIFA	-
Allemagne	Evaluation à venir	-
Etats-Unis	Prise en charge par les plans de santé suivant autorisation	Kineret est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), notamment le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA)/ la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID)

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour la demande d'inscription de KINERET dans l'indication des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), le laboratoire a fourni les données :

- d'une étude de phase III, l'étude 03-AR-0298, chez les patients atteints du syndrome CINCA ;
- de six études complémentaires publiées, dont cinq prospectives.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 03-AR-0298

Méthodes

L'étude 03-AR-0298 est une étude prospective en ouvert, monocentrique réalisée aux Etats-Unis entre septembre 2003 et avril 2010.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anakinra chez les patients atteints du syndrome CINCA après 3 à 4 mois de traitement.

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Syndrome CINCA avec au moins deux des critères suivants :
 - o Rash typique du NOMID/CINCA
 - o Atteinte du système nerveux central (œdème papillaire, pleiocytose du liquide céphalo-rachidien, perte auditive d'origine sensorielle)
 - o Modifications radiologiques typiques d'arthropathie (hypertrophie épiphysaire et/ou patellaire)
- Apparition des symptômes avant l'âge de six mois,
- Traitement par doses stables d'AINS, de médicament anti-rhumatoïde, ou de corticoïdes pendant au moins les quatre semaines précédant l'inclusion,
- Avoir une période d'élimination complète des biothérapies antérieures (anakinra, anti-TNF, thalidomide) de six demi-vies avant l'inclusion.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Administration de vaccin vivant dans les trois mois précédents l'inclusion,
- Tuberculose, antécédent de tuberculose ou contagé récent, sérologie VIH, HVC ou HVB positive,
- Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive,
- Antécédent de pathologie cancéreuse,
- Autre maladie rhumatoïde ou infection/inflammation/maladie dysimmunitaire chronique majeure,
- Utilisation d'autres antagonistes de l'interleukine 1.

Traitement administré

Tous les patients ont reçu l'anakinra à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour. Une adaptation posologique avec augmentation de la dose par palier de 0,5 à 1 mg/kg/j, jusqu'à une dose maximale de 10 mg/kg/j, était effectuée en fonction de la réponse clinique⁶. Une phase d'arrêt du traitement de sept jours à la fin des trois premiers mois, initialement prévu au protocole, a été suspendue par un amendement en raison de la sévérité de retour des symptômes chez les premiers patients l'ayant expérimentée. Les patients étaient suivis à 1, 3 et 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 60 mois de traitement.

⁶ Une réponse clinique inadéquate était définie par une variation du score journalier de sévérité des symptômes de moins de 20 %, un taux de SAA >10 mg/mL, la nécessité d'ajouter un traitement anti-rhumatoïde, une CRP élevée (>0,5 mg/dL) persistante, une maladie inflammatoire active.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient multiples :

- la variation du DSSS (Diary Symptom Sum Score ou score journalier de sévérité des symptômes) entre l'inclusion et l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion) ; le score de sévérité était estimé par le patient ou son entourage selon l'échelle suivante pour chaque symptôme : 0=pas de symptôme, 1=léger, 2=modéré, 3=modéré/sévère, 4=sévère. Les cinq symptômes pris en compte étaient : fièvre, rash cutané, douleur articulaire, vomissement, céphalée.
- la variation des taux de SAA, entre l'inclusion et l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion).

Parmi les critères de jugement secondaires :

- Evolution entre l'inclusion et le 60^{ème} mois de l'activité de la maladie évaluée par le praticien à l'aide d'une échelle visuelle analogique (score allant de 0 « asymptomatique » à 100 (« très sévère »).
- Evolution des atteintes organiques entre l'inclusion et le 60^{ème} mois :
 - o Du système nerveux central : variation de pression intra-crânienne, numération du LCR, comitialité, taille des ventricules cérébraux à l'IRM,
 - o De la perte d'audition,
 - o De l'œil : uvéite, papilloedème,
 - o Des articulations : nombre d'articulations douloureuses et synovites,
 - o Du rash cutané,
 - o De la densité osseuse,
- Evolution de la prise associée de médicaments anti-rhumatoïdes ou de corticoïdes,
- Variation des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP, SAA) entre l'inclusion et le 60^{ème} mois,

Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence moyenne entre le DSSS à l'inclusion et après le traitement, qui soit égale à l'écart-type de cette différence, a été estimé à 10 patients, avec un risque $\alpha=0,05$.

La variation des valeurs des critères de jugement entre l'inclusion et l'évaluation suivante était réalisée par une analyse de la covariance à mesures répétées (RMANCOVA) ajustée sur la valeur à l'inclusion. Des analyses de sensibilité ont été effectuées, avec la méthode de gestion de données manquantes LOCF (last observation carried forward) et une analyse de covariance pour chaque mesure notamment.

Résultats

Exposition au traitement

Au total, 43 patients atteints de syndrome CINCA ont été inclus et ont reçu de l'anakinra, parmi lesquels 9 étaient déjà traités avant l'inclusion et ont été exclus de l'analyse, soit une population en intention-de-traiter modifiée de 34 patients. Il est à noter que 29 patients disposaient de données complètes sur le score du DSSS à l'inclusion.

La dose moyenne d'anakinra a été de 1,4 mg/kg/j à l'inclusion et de 3,2 mg/kg/j au 60^{ème} mois.

La durée médiane d'exposition a été de 4,5 patients-années et 22 patients ont été suivis jusqu'à 60 mois.

Caractéristiques des patients

Dans la population en intention-de-traiter, les patients étaient âgés de 0,7 à 46,3 ans avec un âge médian de 8,4 ans, et 72,1 % des patients avaient moins de 12 ans (n=31). Plus de la moitié des patients étaient de sexe féminin (58 %).

Parmi les patients inclus, sept avaient un phénotype mixte CINCA/MWS (syndrome de Muckle-Wells). La durée médiane de la maladie était de 0,3 ans allant de 0 à 20,9 ans, avec un âge médian de diagnostic de 7,7 ans.

A l'inclusion, le pourcentage de jours passés sur les 30 jours précédents avec au moins un symptôme de niveau de sévérité léger a été de 78,9 % pour l'éruption cutanée, de 51,3 % pour les

arthralgies, et de 37,3 % pour les céphalées. Ce pourcentage pour un niveau de sévérité élevé était de 16,9 % pour l'éruption cutanée et inférieur à 15 % pour l'ensemble des autres symptômes. Les patients étaient traités par corticoïdes pour 47,1 % d'entre eux et par médicament anti-rhumatoïde pour 26,5 %. La dose moyenne journalière de corticoïdes était de 0,35 mg/kg. A l'inclusion, le taux de SAA était de 149 mg/L, le taux de CRP de 51 mg/L et la vitesse de sédimentation (VS) de 52 mm/h.

Efficacité sur les critères de jugement principaux

Le DSSS, score journalier de sévérité des symptômes, a diminué de 3,5 points (IC 95 % : [-3,7;-3,3] ; $p < 0,0001$) passant de 4,5 ($\pm 0,6$) à l'inclusion à 0,9 ($\pm 0,3$) lors de l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion) ($n=29$). L'amélioration a été observée dès le 3^{ème} jour. Il est à noter qu'au 60^{ème} mois, ce score était de 0,7 points.

Le taux médian de SAA est passé de 149 mg/L à l'inclusion à 6 mg/L lors de l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion). En considérant le taux moyen de SAA⁷, la diminution entre l'inclusion et l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion) a été de 206 mg/L ($p < 0,0001$; $n=31$).

Les analyses de sensibilité ont confirmé ces résultats.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

Evolution de l'activité de la maladie par le praticien

Le score EVA destiné à évaluer l'activité de la maladie est passé de 19,1 à l'inclusion à 2,1/100 au 60^{ème} mois ($n=28$).

Evolution des atteintes organiques :

La pression intracrânienne moyenne était de 239 mm à l'inclusion et a diminué de 52 mm (IC 95 % [-76 ; -28], $p < 0,001$) à l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion) et de 83 mm (IC 95 % [-123 ; -43], $p < 0,001$) au 60^{ème} mois ($n=19$). La présence d'une ventriculomégalie à l'IRM cérébrale a été peu modifiée : concernant 43,5 % des patients à l'inclusion et 41,2 % au 60^{ème} mois ($n=23$).

Aucune modification de l'audition n'a été observée après traitement, malgré une amélioration de l'atteinte cochléaire à l'IRM pour 15 patients sur les 20 ayant une hyperfixation du produit de contraste.

L'acuité visuelle n'a pas été modifiée et le score d'intensité de l'œdème papillaire (de 0 à 4 points) a été amélioré passant de 1,53/4 (IC 95% [-1,1;-0,7]) à l'inclusion à un 0,46 (IC 95% [-1,2;-0,9]) au 60^{ème} mois pour l'œil le plus atteint ($p < 0,001$; $n=17$).

La surface du rash cutané était de 10,5 % à l'inclusion et a diminué de 6,7 % à 3/6 mois et de 8,3 % au 60^{ème} mois ($p < 0,001$).

Au 60^{ème} mois, le nombre d'articulations douloureuses est passé de 5,2 à l'inclusion à zéro ($n=27$) et le nombre d'articulations enraidies de 8,6 à 0,6.

Le Z-score de la densité osseuse était proche de -2 à l'inclusion et a diminué de 1 point à 60 mois.

Prise de médicaments associés

Au 60^{ème} mois, le nombre de patients utilisant des glucocorticoïdes est passé de 13 à 8 et de 9 à 7 pour l'utilisation de médicaments anti-rhumatoïdes.

Variation des paramètres biologiques de l'inflammation

Entre l'inclusion et le 60^{ème} mois, la diminution estimée du taux moyen de SAA a été de 217 mg/L, celle de la CRP de 57 mg/L et celle de la VS de 49 mm/h ($p < 0,0001$; $n=31$).

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire de CHAQ (Childhood health assessment questionnaire), échelle globale de santé de l'enfant dont le score varie entre 0 et 3 (invalidité croissante). La valeur médiane de ce score à l'inclusion était de 0,88 ($\pm 0,18$) pour 28 patients et de zéro à 60 mois pour 13 patients.

⁷ Des valeurs extrêmes du taux de SAA ont été retrouvées allant jusqu'à 1400 mg/L lors de l'inclusion.

8.1.2 Etudes complémentaires

Une étude prospective⁸, ouverte et multicentrique a été réalisée sur 20 patients atteints de CAPS, avec pour objectif principal d'évaluer la qualité de vie et l'efficacité à long terme de KINERET sur une période de 12 à 54 mois. Parmi les patients inclus, 15 étaient atteints d'un syndrome CINCA, et 5 de MWS (syndrome de Muckle-Wells). L'âge moyen était de 12,4 ans ($\pm 10,9$). Quatorze de ces patients ont pu être traité par KINERET à la dose de 1 mg/kg/j (dose maximale de 100 mg). La durée médiane de suivi a été de 37,5 mois (2-54 mois).

La qualité de vie a été étudiée via le Child Health Questionnaire, évaluant les composantes physiques, psychologiques et sociales de l'état de santé de l'enfant (score sur 100). Cette étude a montré une amélioration du score physique lors de la dernière visite, avec un score de 38 ($\pm 11,8$) avant le traitement et de 52,2 ($\pm 4,5$) ($p < 0,001$) après le traitement et du score psychosocial (43,8 $\pm 8,2$ et 47,8 $\pm 8,4$, avant et après traitement, $p < 0,05$).

Il est à noter que le nombre de patients avec rash cutané est passé de 14 à 4, avec arthrite de 13 à 4, avec céphalées de 11 à 4, avec œdème papillaire de 7 à 3, avec perte d'audition de 6 à 4.

Une étude monocentrique⁹, prospective en ouvert, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anakinra à court et long terme chez les enfants et adultes atteints de MWS sévère. Le critère de jugement principal était le score d'activité (DAS) adapté à la maladie MWS après deux semaines de traitement : ce score comprenait une évaluation de la fièvre, des céphalées, des atteintes oculaires, auditives et musculo-squelettiques, des douleurs abdominales, des troubles rénaux, des éruptions cutanées ainsi qu'une évaluation globale du patient. Cette étude a inclus 12 patients atteints de MWS dont 9 femmes, et 7 adultes ; l'âge médian des 5 enfants était de 6,4 ans. Des manifestations musculo-squelettiques, oculaires, auditives ou des arthralgies étaient systématiquement retrouvées pour au moins 10 des 12 patients. La durée médiane de suivi a été de 11 mois.

L'ensemble des patients a obtenu un score d'activité $< 10/20$, seuil de définition du contrôle de l'activité de la maladie, passant de 12,8 à 3,2 à 2 semaines ($p = 0,001$).

A deux semaines, les manifestations musculo-squelettiques avaient disparu chez tous les patients, puis étaient réapparues chez 3 patients en fin de suivi. Les troubles oculaires étaient présents chez 1 patient sur les 12 atteints à la fin des 12 semaines, puis chez 4 patients à la fin du suivi. Sur les 8 patients ayant un rash cutané à l'inclusion, 1 seul en avait à deux semaines et 2 à la fin du suivi.

Quatre études ayant inclus 10 patients ou moins ont retrouvé des résultats similaires :

- une étude rétrospective¹⁰ évaluant l'évolution de l'atteinte neurologique, menée sur 10 patients atteints du syndrome CINCA, suivis pendant 26 à 42 mois ;
- une étude prospective¹¹ menée chez 3 patients atteints de MWS évaluant l'évolution du rash cutané et des marqueurs biologiques notamment. Une résolution a été observée chez les 3 patients ;
- deux études prospectives^{12,13} menées chez 4 et 8 patients atteints de syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS), ont montré l'absence d'apparition de symptômes cutanés suite à l'exposition au froid.

⁸ Lepore L, Palon G et al. Follow-Up and Quality of Life of patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra. *J Pediatrics* 2010;157:310-5

⁹ Kuemmerle-Deschner J, Tyrrell P, Koetter I et al. Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840-9.

¹⁰ Neven B, Marvillet I, Terrada, C et al. Long-Term Efficacy of the Interleukin-1 Receptor Antagonist Anakinra in Ten Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, Articular Syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.

¹¹ Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al. Spectrum of Clinical Features in Muckle-Wells Syndrome and Response to Anakinra. *Arthritis and Rheum* 2004;50:607-12.

¹² Hoffman HM, Rosengren S, Boyle L et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-85.

¹³ Ross JB, Finlayson LA, Kloptz PJ et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg* 2008;12:8-16.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude clinique

Dans l'étude 03-AR-0298, 43 patients ont reçu au moins une dose d'anakinra dont 41 ont eu un événement indésirable (95,6 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées (48,8 %), des arthralgies (41,9 %), de la fièvre (39,5 %), des infections des voies respiratoires supérieures (39,5 %), des rhinopharyngites (34,9 %) ainsi que des éruptions cutanées (32,6 %). Une réaction au site d'injection a été retrouvée chez 10 patients (18,6 %). Des événements indésirables graves au cours de l'étude ont été retrouvés chez 14 patients (pneumonies : n=3 et gastro-entérites : n=2).

Pour 15 patients (34,9 %), l'événement indésirable était lié au traitement ; il s'agissait d'un événement indésirable grave pour 7 patients.

Six événements indésirables hépatiques (cytolyse hépatique) sont survenus chez 5 patients dont un de gravité modérée. Leur régression a été observée sans arrêter le traitement.

Aucun décès n'a été rapporté.

8.2.2 Données issues du RCP

Des modifications ont été apportées au RCP en date du 20 novembre 2013 dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables » avec l'ajout des effets indésirables d'ordre hépatique.

Pour rappel, les effets indésirables identifiés, selon leur fréquence, sont les suivants :

- Très fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : céphalées, réaction au site d'injection ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : infections graves, neutropénie ;
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angio-oedème, urticaire et prurit, augmentation des enzymes hépatiques, rash cutané ;
- Indéterminé : hépatite non infectieuse.

8.2.3 Données issues des PSUR

Selon le dernier PSUR couvrant la période de mai 2010 à mai 2013, le profil de tolérance de l'anakinra connu n'est pas modifié.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon IMS (cumul mobile annuel hiver 2014) la prescription de KINERET sous sa forme injectable en seringue non graduée n'est pas suffisante en ville pour figurer dans le panel. Selon les données GERS en cumul mobile annuel en juin 2014, 27 829 boîtes de 7 ampoules de KINERET 100 mg ont été vendues.

Pour rappel, ces chiffres correspondent à la prescription de KINERET dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde et dans deux indications : CAPS, hors AMM jusqu'alors, et arthrite juvénile idiopathique, toujours hors AMM, recommandées par des protocoles de soins nationaux.

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de KINERET sous forme injectable en seringue graduée dans deux indications.

Polyarthrite rhumatoïde en association avec le methotrexate

Il s'agit d'un complément de gamme. Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée d'efficacité. La présentation en seringue graduée ne modifie pas l'intérêt thérapeutique de KINERET dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le methotrexate. En termes de tolérance, quelques cas d'hépatite non infectieuse ont été rapportées ayant entraîné la modification du RCP.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

La demande d'inscription de KINERET dans cette indication s'appuie sur l'étude 03-AR-0298, étude prospective en ouvert, monocentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anakinra chez les patients atteints du syndrome CINCA après 3 à 4 mois de traitement.

Les critères de jugement principaux étaient multiples, comprenant :

- la variation du DSSS, score journalier de sévérité des symptômes estimé par le patient ou son entourage, entre l'inclusion et l'évaluation réalisée entre trois et six mois, et selon une échelle croissante de sévérité de 0 à 4 pour chaque symptôme (fièvre, rash cutané, douleur articulaire, vomissement, céphalée).
- la variation des taux de SAA, entre l'inclusion et l'évaluation réalisée entre trois et six mois.

Au total, 43 patients atteints de syndrome CINCA ont été inclus, dont 35 patients nouvellement traités par anakinra (population en ITTm), et 29 pour lesquels les données sur le score du DSSS à l'inclusion étaient complètes. L'âge médian des patients était de 8,4 ans et 72,1 % des patients avaient moins de 12 ans (n=31). Parmi les patients inclus, sept avaient un phénotype mixte CINCA/MWS. Il est à noter que la sévérité de la maladie des patients inclus dans cette étude est plus importante que dans les études réalisées avec le canakinumab.

La dose moyenne d'anakinra a été de 1,4 mg/kg/j à l'inclusion et de 3,2 mg/kg/j au 60^{ème} mois. La durée médiane d'exposition a été de 4,5 patients-années et 22 patients ont été suivis jusqu'à 60 mois. Les patients étaient traités par corticoïdes pour 47,1 % d'entre eux et par médicament anti-rhumatoïde pour 26,5 %.

A l'inclusion, le pourcentage de jours passés sur les 30 jours précédents avec au moins un symptôme de niveau de sévérité léger a été de 78,9 % pour l'éruption cutanée, de 51,3 % pour les arthralgies et de 37,3 % pour les céphalées. Ce pourcentage, pour un niveau de sévérité élevé, était de 16,9 % pour l'éruption cutanée et inférieur à 15 % pour les autres symptômes. Le taux de SAA était de 149 mg/L, le taux de CRP de 51 mg/L et la vitesse de sédimentation (VS) de 52 mm/h.

Le DSSS, critère de jugement principal, a diminué de 3,5 points (IC 95 % : [-3,7;-3,3] ; p<0,0001) passant de 4,5 (±0,6) à l'inclusion à 0,9 (±0,3) lors de l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion) (n=29). Le taux médian de SAA est passé de 149 mg/L à l'inclusion à 6 mg/L lors de l'évaluation suivante réalisée entre trois et six mois après l'inclusion. Entre l'inclusion et l'évaluation suivante (réalisée entre trois et six mois après l'inclusion), le taux moyen de SAA¹⁴ a diminué de 206 mg/L (p<0,0001 ; n=31).

Parmi les critères de jugement secondaires, le score EVA (échelle visuelle analogique) destiné à évaluer l'activité de la maladie par le praticien ainsi que l'évolution des atteintes organiques ont été évalués au 60^{ème} mois. Le score EVA est passé de 19,1 à l'inclusion à 2,1/100. En ce qui concerne les atteintes organiques, ont été observé une diminution significative de la pression intracrânienne

¹⁴ Des valeurs extrêmes du taux de SAA ont été retrouvées allant jusqu'à 1400 mg/L lors de l'inclusion.

de 83 mm, de la surface du rash cutané de 8,3 % (valeur à l'inclusion : 10,5 %) du nombre d'articulations douloureuses et enraidies (passant respectivement de 5,2 et 8,6 à une valeur proche de zéro) et du score d'intensité de l'oedème papillaire (de 1,53/4 à 0,46/4). L'acuité visuelle et l'audition n'ont pas été modifiées. Par ailleurs, le nombre de patients utilisant des glucocorticoïdes est passé de 13 à 8 et de 9 à 7 pour l'utilisation de médicaments anti-rhumatoïdes au 60^{ème} mois.

La diminution estimée du taux moyen de SAA a été de 217 mg/L au 60^{ème} mois, celle de la CRP de 57 mg/L et celle de la VS de 49 mm/h ($p < 0,0001$; $n = 31$). La hauteur de ces valeurs est à interpréter en tenant compte des valeurs extrêmes intégrées dans l'analyse, pouvant être à l'origine d'une surestimation de la diminution.

Il est à noter que ces analyses ont été réalisées chez les patients ayant achevé le suivi de 60 mois soit 22 patients (ou moins selon les variables, en raison de données manquantes).

Des résultats similaires à l'étude 03-AR-0298 ont été retrouvés dans deux études, l'une prospective et l'autre rétrospective, réalisées sur de plus faibles échantillons (inclusion de 20 et 10 patients atteints du syndrome CINCA respectivement).

Deux études prospectives ont inclus spécifiquement 12 et 3 patients atteints de MWS, retrouvant une diminution similaire des symptômes.

Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) a fait l'objet d'études d'exposition au froid, incluant respectivement 8 et 4 patients. Sous traitement par anakinra, aucune éruption cutanée n'a été retrouvée suivant l'exposition.

En termes de tolérance, le profil de KINERET est peu modifié par rapport aux événements indésirables signalés chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Les événements indésirables retrouvés étaient conformes au RCP. Les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, des infections et des réactions au site d'injection. Les manifestations hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques et hépatites non infectieuses) ont fait l'objet d'un ajout récent dans le RCP.

08.5 Programme d'études

L'AMM de KINERET est conditionnée par un plan de gestion de risques (PGR). Les risques suivis par ce PGR (version du 13 septembre 2013) sont :

- Risques importants : réactions au site d'injection, immunogénicité, infections graves, neutropénie, allergie, troubles hépatiques, interactions avec les antagonistes du TNF ;
- Risques potentiels : néoplasies, syndrome d'activation macrophagique, erreurs médicamenteuses, utilisation hors-AMM;
- Information importante manquante : utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes, les patients avec insuffisance cardiaque, utilisation lors d'infections chroniques ou de cancers, interactions avec les vaccins vivants

La spécialité KINERET 100 mg/0,67 mL fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique validé le 28 mars 2012.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription systématique d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïde à faible dose) et d'un traitement de fond (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, salazopyrine, sels d'or...) afin d'entraîner une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Le traitement de fond considéré comme le plus efficace est le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond pour un autre.

Les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL) et l'adalimumab (HUMIRA) sont employés seuls ou en association au méthotrexate, en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). L'infliximab (REMICADE) doit être employé en association avec un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Par ailleurs, en février 2013 la Société Française de Rhumatologie a précisé que « Bien que ce médicament ne soit pas considéré actuellement comme aussi efficace que les autres biothérapies disponibles dans l'indication polyarthrite rhumatoïde à l'échelon de groupe, il semble que le KINERET est toujours utile chez certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ».

Au vu des données disponibles, l'anakinra administré en une injection sous-cutanée quotidienne approximativement à la même heure constitue un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

L'association de KINERET à l'éтанercept ou à d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison d'augmentation du risque d'infections graves sans majoration du bénéfice clinique (cf « Mises en garde, Précautions d'emploi » et « Interactions » du RCP).

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Les cryopyrinopathies étant génétiquement déterminées et de début précoce, notamment la forme la plus sévère (CINCA/NOMID), il est nécessaire de débiter dès le diagnostic un traitement de fond efficace pour éviter les atteintes viscérales, articulaires et les troubles de la croissance.

Actuellement, les seuls traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans les CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine-1. Un traitement par antagonistes de l'IL-1 au long cours doit être proposé aux patients atteints de MWS et de CINCA pour éviter les poussées de la maladie et pour tenter d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire. Il doit aussi être proposé aux patients souffrant d'un FCAS sévère, non limité à l'urticaire au froid.

Deux molécules anti-interleukine 1 ont actuellement l'AMM en France :

- l'anakinra (analogue de l'antagoniste naturel du récepteur à l'IL-1a et b), de demi-vie courte (4-6 heures), pouvant passer la barrière hémato-encéphalique, nécessite une injection quotidienne et est autorisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 8 mois ou pesant au moins 10 kg ;
- le canakinumab (anticorps monoclonal entièrement humanisé anti-IL1 β), de demi-vie très longue (28-30 jours), nécessite une injection bimensuelle, et est autorisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans ; il n'a pas été prouvé que le canakinumab passait la barrière hémato-encéphalique.

Le fait que l'anakinra passe la barrière hémato-encéphalique, conduit à un effet potentiel de l'anakinra sur les symptômes neurologiques de la maladie.

Compte tenu des résultats d'une étude prospective menée chez des patients atteints de la forme la plus sévère des CAPS (syndrome CINCA), l'anakinra est un traitement de première intention des trois entités cliniques des CAPS, chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans, au même titre que le canakinumab. L'absence d'études comparatives ne permet pas la hiérarchisation de ces produits au sein de la stratégie thérapeutique.

Entre 8 mois et 2 ans, l'anakinra est le seul traitement disposant de l'AMM et ayant démontré son efficacité.

Les autres traitements pharmacologiques utilisés par le passé (colchicine, des DMARD (Disease-modifying AntiRheumatic Drug) et des biothérapies anti-TNF, immunoglobulines IV) ne sont plus recommandés.

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

010.1 Service Médical Rendu

➤ **Dans l'indication : polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate**

► La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves. Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires touchant préférentiellement les poignets et les mains associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

► KINERET est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de KINERET est modeste.

► Il existe des alternatives.

► Intérêt de santé publique :

L'ajout aux présentations existantes d'une présentation en seringue graduée n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

► Au vu des données disponibles, l'anakinra constitue un traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET est faible dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate.

➤ **Dans l'indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

▮ Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) sont un continuum de trois maladies « auto-inflammatoires » de gravité croissante, l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle et Wells et le syndrome CINCA/NOMID. Ce sont des pathologies invalidantes de par la récurrence des symptômes (cutanés, articulaires, neurosensoriels et neurologiques) et les complications associées.

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

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.

▮ Il existe une alternative thérapeutique qui est le canakinumab.

▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) sont des maladies auto-inflammatoires rares, de gravité variable qui constituent un poids sur la santé publique au mieux faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines est inscrite dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014, aussi le traitement de cette affection constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (étude prospective monocentrique en ouvert de patients nord-américains) et en l'absence de données comparatives versus les inhibiteurs de l'interleukine notamment, l'impact qui peut être attendu pour KINERET sur la morbi-mortalité des patients traités n'est pas quantifiable. La part de KINERET dans l'amélioration des paramètres fonctionnels, biologiques et de qualité de vie ne peut être définie.

Il n'est pas attendu de KINERET un impact sur l'organisation des soins par rapport à la prise en charge habituelle de ces pathologies.

Les données présentées portant sur des effectifs très faibles (du fait de la rareté de ce syndrome) de patients nord-américains, ayant été traités dans un seul centre, la transposabilité des données à la pratique courante française ne peut être garantie.

KINERET semble apporter une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

En conséquence, du fait notamment de la rareté de ce syndrome, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET est important dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

➤ **Dans l'indication : polyarthrite rhumatoïde en association avec le methotrexate**

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

➤ **Dans l'indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)**

Compte tenu de son efficacité montrée dans des formes sévères des cryopyrinopathies (syndrome CINCA/NOMID) malgré les limites méthodologiques des études disponibles, de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients âgés de moins de 2 ans et malgré la nécessité d'injections quotidiennes, KINERET, comme ILARIS, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), dans le traitement des syndromes périodiques associés à la

cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.

010.3 Population cible

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)

Le nombre de patients atteints de CAPS est difficile à estimer compte tenu d'un manque d'étude épidémiologique ou de registre.

La prévalence de cette maladie est estimée à 1/360 000 en France, selon une étude épidémiologique récente¹⁵, soit 200 patients. Selon avis d'expert cette maladie concernerait 150 à 200 patients en France.

Ainsi la population cible est estimée à un maximum de 200 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en tant que traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

¹⁵ Cuisset L, Jeru I, Dumont B et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. Ann Rheum Dis 2011 ;70:495-9.