

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 novembre 2017

Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017 a fait l'objet d'une audition le 9 novembre 2017.

canakinumab

ILARIS 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon (150 mg de poudre) + 1 flacon (5 ml de solvant) + 1 seringue pour injection + 1 aiguille + 2 adaptateurs pour flacon + 4 tampons imbibés d'alcool (CIP : 34009 217 875 9 7)

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable

B/1 flacon en verre (CIP : 34009 397 457 6 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	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)
Indications concernées	« Syndromes de fièvres périodiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans : syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) et fièvre méditerranéenne familiale (FMF)¹ »

¹ Le laboratoire a sollicité l'inscription dans un périmètre restreint par rapport à l'indication AMM à savoir uniquement les formes résistantes à la colchicine.

SMR	<p>Important uniquement dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), - des formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD), - de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine.
ASMR	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité du canakinumab par rapport au placebo dans l'étude CLUSTER (3 cohortes étudiées sur 4 périodes avec le même critère de jugement à 2 composantes au même terme alors que ce n'est pas adapté pour l'une des composantes à savoir la résolution de la crise initiale notamment pour le HIDS/MKD et la FMF), - l'absence de démonstration de la prévention de l'amylose secondaire, complication majeure susceptible d'engager le pronostic vital, mais la difficulté de réaliser cette démonstration dans le cadre de cette étude, - le besoin médical dans les formes sévères de ces trois syndromes de fièvres périodiques, <p>la Commission de la transparence considère qu'ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de ces trois syndromes inflammatoires (TRAPS, HIDS/MKD et FMF résistante à la colchicine).</p>
ISP	<p>ILARIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Maintien du statut de médicament d'exception. ▶ Demandes de données La Commission souhaite la mise en place d'un registre de suivi de l'ensemble des patients traités par ILARIS dans les 3 syndromes de fièvres périodiques : <ul style="list-style-type: none"> - syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase - fièvre méditerranéenne familiale. afin de connaître les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, les conditions d'arrêt du traitement, l'efficacité à long terme. ▶ Modalités de prescription La Commission recommande que la prescription d'ILARIS soit réservée aux centres de références et de compétence dans la prise en charge de ces maladies rares.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM (procédure centralisée) 23/10/2009 : AMM initiale dans le traitement des patients atteints de CAPS à partir de 4 ans. 24/01/2013 : extension d'indication dans les CAPS aux enfants de 2 à 4 ans et modification du schéma posologique. AMM obtenue sous circonstances exceptionnelles dans les CAPS. 18/02/2013 : Extension d'indication dans le traitement de l'arthrite goutteuse. 26/08/2013 : Extension d'indication dans le traitement de l'AJIs. 1/08/2016 : Extension d'indication dans le traitement de maladie de Still ² 23/02/2017 : Extension d'indication dans le traitement de trois nouvelles formes de fièvres récurrentes héréditaires chez les adultes, adolescents et enfant de 2 ans et plus : TRAPS, MKD et FMF.
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.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukine L04AC08 Canakinumab

02 CONTEXTE

ILARIS (canakinumab) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-1 bêta humaine impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires incluant les fièvres périodiques.

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 trois extensions d'indications dont deux ont déjà été évaluées par la Commission (la crise d'arthrite goutteuse difficile à traiter et l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et une non encore évaluée dans la maladie de Still de l'adulte (qui fera l'objet d'un avis distinct).

A noter, qu'à la date de rédaction de ce document, ILARIS n'est remboursable que dans les CAPS.

² Cette extension d'indication n'a pas encore été évaluée par la Commission. Elle fera l'objet d'un avis distinct lorsque le dossier en attente du laboratoire aura été déposé.

La présente évaluation concerne trois nouvelles extensions d'indications dans le traitement de 3 formes de fièvres récurrentes héréditaires (chez les adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus) :

- le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS),
- le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/ le déficit en mévalonate kinase (MKD) et,
- la fièvre méditerranéenne familiale pour laquelle le laboratoire sollicite uniquement le remboursement en cas de résistance à la colchicine (FMF).

Une nouvelle présentation, également dosée à 150 mg, en solution prête à injecter est mise à disposition en complément des présentations sous forme de poudre à reconstituer et poudre pour solution injectable. Cette nouvelle présentation fait l'objet d'un avis distinct.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications faisant l'objet de la demande :

« Syndromes de fièvres périodiques :

ILARIS est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :

Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) :

ILARIS est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS).

Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) :

ILARIS est indiqué dans le traitement du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD).

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :

ILARIS est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). ILARIS peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.»

Indications non concernées par l'évaluation

« Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

ILARIS est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle Wells (MWS),
- La maladie systémique inflammatoire à début néo natal (NOMID) / le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA)
- 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. »

Maladie de Still

« ILARIS est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA)³ et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. »

³ Cette indication n'a pas encore été évaluée et fera l'objet d'un avis distinct.

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. »

04 POSOLOGIE

« TRAPS, HIDS/MKD et FMF : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus
La dose initiale recommandée d'ILARIS chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF est de :

- 150 mg chez les patients pesant > 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant $\geq 7,5$ kg et ≤ 40 kg

Cette dose doit être administrée toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines doit être maintenu.

Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par ILARIS devra être reconsidéré par le médecin. »

05 BESOIN MEDICAL

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS), le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/le déficit en mévalonate kinase (MKD) et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) font partie du groupe des fièvres récurrentes héréditaires. Il s'agit de maladies rares, auto-inflammatoires, caractérisées par une répétition d'épisodes de fièvre élevée, associée à des douleurs abdominales, des atteintes articulaires et des éruptions cutanées. Ces maladies, lorsqu'elles ne sont pas traitées altèrent profondément la qualité de vie des patients et de leur entourage et sont source de déscolarisation et d'inaptitude à l'emploi. Il s'agit de maladies génétiques incurables. Le tableau 1 ci-après résume les principales caractéristiques du TRAPS, HIDS/MKD et FMF qui font l'objet de la présente évaluation d'ILARIS.

Tableau 1. Principales caractéristiques du TRAPS, du HIDS/MKD et de la FMF

	TRAPS*	HIDS/MKD	FMF
Mode de transmission	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique récessif
Age au diagnostic (ans)	<20	Première année de vie principalement, <10	En moyenne 4 ans, <20
Gène impliqué, locus	TNFRSF1A, 12p13	MVK, 12q24	MEFV, 16P13.3
Durée de la fièvre	1 à 3 semaines	3-7 jours	12 h à 3 jours
Réurrence	Quelques semaines à quelques mois	Quelques semaines à quelques mois Plus de 12 crises par an durant les 10 premières années	Quelques semaines à quelques mois Grande variabilité selon la sévérité de 1 à 2 crises/ an à 1/crise par semaine
Symptômes	Myalgie sévère (Fasciite), oedème périorbitaire, éruption cutanée	Adénopathies, digestifs avec splénomégalie et diarrhée, myalgies, signes neurologiques	Douleurs abdominales, pleurésie unilatérale, pseudo-érysipèle, myalgies et arthrites

*grande hétérogénéité caractéristique du TRAPS, dans la présentation clinique de la maladie (fréquence, intensité, durées des crises et signes associés) d'un individu à l'autre et chez un même individu d'une crise à l'autre.

Le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS) :

Il s'agit d'un syndrome de fièvre périodique à transmission autosomique dominante, caractérisé par une fièvre récurrente sévère, une arthralgie, une myalgie et des lésions cutanées douloureuses durant 1 à 3 semaines, associées à une inflammation cutanée, articulaire, oculaire et séreuse, et compliquée par une amylose inflammatoire (AA). Les manifestations cliniques classiques associées à ce syndrome (fièvre d'au moins une semaine avec myalgie et érythème cutané) permettent d'évoquer le diagnostic. Toutefois, la recherche d'une mutation du gène TNFRSF1A est nécessaire pour exclure le diagnostic d'autres formes de fièvres récurrentes et confirmer le diagnostic de TRAPS. Les données épidémiologiques concernant ce syndrome sont limitées, la prévalence est estimée à 1-9 / 1 000 000⁴.

Le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) :

Ce syndrome auto-inflammatoire, à transmission autosomique récessive, est caractérisé par des accès périodiques de fièvre avec une réaction inflammatoire générale (adénopathies cervicales, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, arthralgies et signes cutanés). Sa prévalence a été estimée à moins de 100 patients en France⁵. L'analyse génétique de la mutation du MKV permet de confirmer le diagnostic de la maladie dans plus de 80% des cas.

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou maladie périodique^{6,7} :

La FMF est la plus fréquente des maladies héréditaires auto-inflammatoires, avec entre 5 000 et 10 000 personnes atteintes en France. Elle est caractérisée par des crises fébriles brèves récurrentes et une sérite provoquant des douleurs abdominales, à la poitrine, arthralgies et myalgies. Sa transmission est autosomique récessive. L'amylose AA est la complication la plus grave de la FMF. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques et ne peut être confirmé que par des examens génétiques (valeur prédictive allant de 70 à 80%). La colchicine dispose d'une AMM dans cette indication.

Prise en charge de ces fièvres périodiques^{5,6,7,8}

En l'absence de traitement curatif pour ces trois formes de fièvres récurrentes périodiques, la prise en charge repose sur le traitement symptomatique des crises et leur prévention dans le but d'éviter les complications notamment liées à l'amylose et de préserver la qualité de vie des patients.

Le traitement des accès inflammatoires fait appel aux antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la corticothérapie la plus courte possible. Les AINS améliorent les symptômes chez la plupart des patients mais permettent rarement une rémission complète. Un effet bénéfique des corticoïdes est rapporté mais le risque de cortico-dépendance/résistance limite leur utilisation au long cours. Des thérapies adjuvantes de gestion du stress et de la douleur peuvent aussi être proposées.

Il n'existe pas de traitement de fond validé par une AMM dans les TRAPS et les HIDS/MKD. A noter toutefois que dans le TRAPS, l'éta nercept (anti-TNF) et l'anakinra (autre anti-IL 1) sont utilisés hors AMM, notamment sur la base des recommandations de la société de rhumatologie pédiatrique européenne⁸, antérieures à la réalisation de l'étude CLUSTER. Dans le HIDS/MKD, les anti-TNF (l'éta nercept, l'adalimumab) et un autre anti-IL 1 (l'anakinra) sont utilisés hors AMM, notamment sur la base de la recommandation précitée.

Seule la FMF dispose d'un traitement de fond spécifique validé par une AMM : la colchicine.

La colchicine est efficace en prévention des crises et de l'amylose, elle doit être prise à vie quotidiennement. L'insuffisance rénale et hépatique sévères sont des contre-indications à son utilisation. Selon les recommandations de la ligue européenne de lutte contre les rhumatismes inflammatoires - EULAR 2016⁸ (antérieures à la réalisation de l'étude CLUSTER ayant évalué le

⁴ Orphanet 2012

⁵ CEREMAI-HAS. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS). Déficit en mévalonate kinase (MKD). 2 juillet 2015.

⁶ Ozen et al. Eular recommendations for the management of familial mediterranean fever 2016. Ann Rheum Dis 2016;75:644–651.

⁷ Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS). Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.

⁸ Ter Haar NM et al.. Recommendations for management of autoinflammatory diseases. Ann Rheu.m Dis 2015: 1–9.

canakinumab dans ses maladies), les anti-IL 1 (le canakinumab qui dispose désormais d'une AMM et l'anakinra qui ne dispose pas d'une AMM) doivent être réservés aux rares⁹ patients résistants à la colchicine malgré une observance et une posologie adéquate.

Considérant l'absence de médicament validé par une AMM dans le traitement de fond des TRAPS, HIDS/MKD et de la FMF résistante à la colchicine, il existe un besoin médical dans ces maladies rares.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans le TRAPS: aucun autre médicament ne dispose d'une AMM. A noter que l'éta nercept (anti-TNF) et l'anakinra (autre anti-IL 1) sont utilisés hors AMM sur la base des recommandations de la société de rhumatologie pédiatrique européenne⁸.

Dans le HIDS/ MKD : aucun autre médicament ne dispose d'une AMM. A noter que l'éta nercept, l'adalimumab (anti-TNF) et l'anakinra (autre anti-IL 1) sont utilisés hors AMM sur la base des recommandations de la société de rhumatologie pédiatrique européenne.

Dans la FMF : la colchicine dispose d'une AMM (SMR important). Dans la FMF résistante à la colchicine, aucun médicament ne dispose d'une AMM. L'anakinra (autre anti-IL 1) peut être utilisé hors AMM selon la recommandation de l'EULAR⁶.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
COLCHICINE, OPOCALCIUM, COLCHIMAX colchicine, méthylsulfate de tiémonium et poudre d'opium Mayoly Spindler	Maladie périodique	29/06/2016 (RI)	Important	NA ¹⁰	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'ensemble des techniques de gestion de la douleur comme la relaxation, la sophrologie, l'hypnose en association aux traitements médicamenteux sont utilisées dans la prise en charge symptomatique des syndromes de fièvres périodiques.

Dans le syndrome HIDS/MKD, la greffe de cellules souches allogéniques peut être utilisée chez les très rares patients ayant un phénotype particulièrement sévère et un donneur intrafamilial compatible.

► Conclusion :

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

ILARIS dispose aussi d'une AMM dans les indications TRAPS, HIDS/MKD, FMF aux Etats-Unis (23/09/2016), Canada (06/01/2017) et Japon (19/12/2016).

⁹ 3-5% selon le PNDS 2013, EULAR 2016

¹⁰ Spécialités inscrites avant 1993, pas d'avis mentionnant l'ASMR

Prises en charge

Les pays dans lesquels ILARIS est pris en charge pour les indications TRAPS, HIDS/MKD et FMF sont : l'Allemagne, la Grèce, le Japon, les Etats-Unis et les Pays-Bas.

Les pays dans lesquels ces indications sont en cours d'évaluation sont : Canada, Royaume-Uni, Italie et Suisse.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de cette demande d'extension d'inscription dans ces trois syndromes inflammatoires rares, le laboratoire a fourni les résultats d'une seule étude clinique comparative versus placebo (étude CLUSTER réalisée entre juin 2014 et août 2015, non publiée à ce jour). Cette étude a inclus 3 cohortes (une cohorte par maladie : TRAPS, HIDS/MKD et FMF) et a été réalisée en quatre périodes pour chacune des cohortes.

Objectifs et méthode :

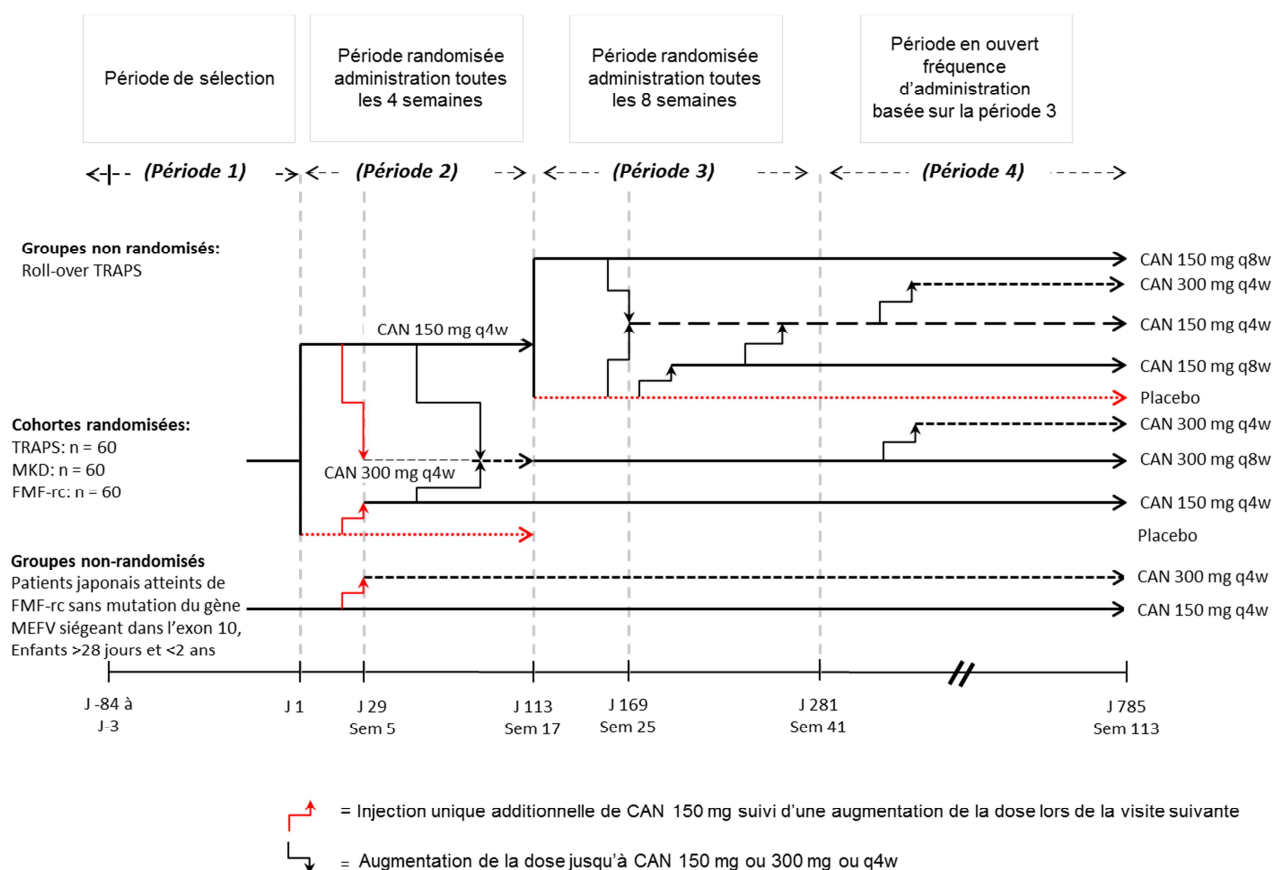
Etude de supériorité versus placebo, de phase III randomisée en double aveugle en 4 périodes (cf. figure 1) :

- une période 1 de sélection (S0-S12), d'une durée maximale de 12 semaines (3 mois) qui a permis de sélectionner les patients éligibles à la randomisation (ayant une poussée inflammatoire). Elle a permis de déterminer la fréquence des poussées inflammatoires et l'activité de la maladie. De plus, elle a permis le sevrage éventuel des traitements antérieurs non autorisés au cours de l'étude ou de stabiliser la posologie pour ceux autorisés.
- une période 2 randomisée en double aveugle (S12- S28), d'une durée de 16 semaines (4 mois) au cours de laquelle les patients éligibles et ayant eu une poussée inflammatoire au cours de la période de sélection ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit le canakinumab 150 mg toutes les 4 semaines soit le placebo. Au cours de cette période, les patients n'ayant pas eu de résolution de leur crise inflammatoire à J15 pouvaient recevoir un traitement de secours par une injection supplémentaire de canakinumab, sans levée de l'aveugle entre J8 et J28 puis avec levée de l'aveugle (ouvert) entre J29 et J112.
- une période 3 randomisée (S28-S52) d'une durée de 24 semaines (6 mois) au cours de laquelle seuls les patients répondeurs au canakinumab ont été randomisés à nouveau en double aveugle pour recevoir soit le canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines soit le placebo. En cas de nouvelle poussée au cours de cette période, les patients pouvaient bénéficier d'une augmentation des doses de canakinumab en ouvert (toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines selon le groupe de randomisation). L'objectif de cette période était d'évaluer le maintien de l'efficacité clinique du canakinumab après réduction de la fréquence d'administration (de toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines) ou arrêt du canakinumab (randomisation sous placebo).
- période 4, suivi en ouvert pendant 72 semaines (18 mois) des patients de la période 3 pour obtenir des données à plus long terme. Au cours de cette période, les patients poursuivaient leur traitement antérieur administré au cours de la période 3. En cas de nouvelle poussée au cours de cette période, une augmentation progressive des doses de canakinumab jusqu'à 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients \leq 40 kg) toutes les 4 semaines était autorisée.

A noter que l'étude a comporté un groupe non randomisé de patients comprenant 4 patients d'âge compris entre 28 jours et 2 ans¹¹ ou d'origine japonaise atteints de FMF sans les 10 mutations requises pour la confirmation du diagnostic, ces patients ont directement été traités en ouvert dans la période 2 de l'étude.

¹¹ Le canakinumab ne dispose pas d'AMM pour ces patients dans les syndromes périodiques évalués.

Figure 1. Etude CLUSTER – Schéma de l'étude



CAN : canakinumab ; q4w : toutes les 4 semaines ; q8w : toutes les 8 semaines

Critères d'inclusion :

Après la phase de sélection, pour être randomisés dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 2 ans et avoir un diagnostic confirmé d'une des trois maladies à l'étude. Leur maladie devait être active définie par un score PGA (Physician's global assessment of disease activity¹²) ≥ 2 et une CRP (C-reactive protein¹³) > 10 mg/l. En ce qui concerne la FMF, la maladie devait être active en dépit d'un traitement par colchicine et/ou les patients devaient avoir une intolérance documentée à la colchicine à des doses efficaces.

A noter qu'au moment de la réalisation de l'étude, il n'existait pas de définition consensuelle internationale de l'échec de la colchicine.

¹² Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin

¹³ Taux de protéine C réactive

Tableau 2. Critères d'inclusion lors de la sélection et de la randomisation dans l'étude CLUSTER

Cohorte	A la sélection	A la randomisation
TRAPS	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic clinique mais sans poussée active Mutation du gène TNFRSF1A Périodicité chronique ou récurrente de l'activité de la maladie (> 6 poussées par an). 	Poussée clinique définie par une activité de la maladie « légère », « modérée » ou « sévère » (score PGA \geq 2) et CRP > 10 mg/l
HIDS/ MKD	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic clinique sans poussée active. Diagnostic génétique et/ou enzymatique Antécédents documentés de \geq 3 poussées aiguës au cours d'une période de 6 mois en l'absence de traitement prophylactique. 	
FMF	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic de FMF, selon critères de Tel Hashomer (Livneh et al, 1997) mais sans poussée active \geq 1 mutation(s) connue(s) du gène <i>MEFV</i> siégeant dans l'exon 10 Maladie active documentée en dépit d'un traitement par colchicine et/ou intolérance documentée à la colchicine à des doses efficaces¹⁴. Fréquence \geq 1 poussée/mois. 	<ul style="list-style-type: none"> Poussée aiguë caractérisée par une inflammation et une sérite constatées par l'investigateur, d'une durée d'environ 12 à 72 h. Poussée clinique définie par une activité de la maladie « légère », « modérée » ou « sévère » (score PGA \geq 2) et taux de CRP > 10 mg/l.

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Il a été évalué au cours de la période 2 de l'étude pour chaque cohorte de manière indépendante.

Il s'agissait de la **proportion de patients répondeurs** définie par :

- la résolution de la poussée initiale à J15 (c'est-à-dire un score PGA < 2 et une réduction de la CRP \geq 70% par rapport à la valeur initiale) et,
- l'absence de nouvelle poussée de la maladie (c'est-à-dire un score PGA \geq 2 et une CRP \geq 30 mg/L) au cours des 16 premières semaines de traitement.

Le critère principal ainsi que les critères secondaires de jugement ont été évalués selon un ordre hiérarchique prédéfini.

Critères secondaires :

Au cours de la période 2 :

- le pourcentage de patients avec un score PGA < 2 (« pas d'activité » ou « activité légère ») à la semaine 16 ;
- le pourcentage de patients en rémission sérologique à la semaine 16 (CRP \leq 10 mg/l) ;
- le pourcentage de patients avec un taux de protéine amyloïde A sérique (SAA) normalisé à la semaine 16 (taux SAA \leq 10 mg/l) ;

Au cours de la période 3 :

- le pourcentage de répondeurs au canakinumab au cours de la période 2 qui maintiennent une réponse cliniquement significative (absence de nouvelle poussée) après ajustement de la posologie du canakinumab (1 administration toutes les 8 semaines) ou après arrêt (placebo) à S40.

Traitements :

Le canakinumab (sous forme de solution pour injection 150 mg/ml) a été administré à la posologie de 150 mg toutes les 4 semaines ou de 2 mg/kg pour les patients de poids \leq 40 kg.

Le placebo a été choisi comme comparateur dans la mesure où il n'existe pas de comparateur validé par une AMM dans ces 3 syndromes périodiques. Plusieurs options de traitements de secours par le canakinumab ont été mises en place pour des raisons éthiques. De plus, parmi les autres traitements de secours autorisés figuraient les AINS et les corticoïdes.

¹⁴ Posologie de 1,5 à 3 mg/j en accord avec les recommandations locales.

Calcul du nombre de sujets nécessaires et analyses statistiques:

Il a été estimé que 180 patients (60 par cohorte) étaient nécessaires pour montrer une différence de 45% entre les deux traitements sur le critère principal (taux de répondeurs de 65% avec le canakinumab et 20% avec le placebo) avec une puissance de 90% et un seuil de significativité unilatéral de 2,5%. Compte tenu d'un taux d'échec estimé à 20% lors de la période de sélection, il a été estimé que 225 patients devaient être inclus lors de la sélection.

L'analyse principale d'efficacité a porté sur la population FAS (full analysis set) qui a inclus les patients randomisés dans la période 2 et ayant reçu au moins une dose de traitement. Le seuil de significativité a été fixé à 0,025 (test unilatéral).

Les patients ayant eu un traitement de secours ont été considérés comme non répondeurs.

Résultats d'efficacité

➤ Répartition des patients

Au total, 280 patients ont été recrutés dans cette étude. Compte tenu de difficultés de recrutement, le nombre de patients randomisé prévu pour la cohorte TRAPS, n'a pas été atteint (46 patients au lieu des 60 attendus).

Sur les 280 patients recrutés, 95 patients (soit 34%) n'ont pas rempli les critères de sélection, ils n'ont eu aucune crise inflammatoire au cours de la période de sélection de 12 semaines¹⁵ et de ce fait, n'ont pas pu être randomisés. Ainsi, 181 patients ont été randomisés dans la période 2 de l'étude.

Tableau 3. Recrutement, sélection et randomisation des patients dans l'étude CLUSTER

	Cohorte FMF N	Cohorte MKD N	Cohorte TRAPS N
Patients recrutés	100	98	82
Echec lors de la sélection	35	24	36
Randomisés	63	72	46
Ayant terminé la période 2	61 (96,9)	69 (95,8)	44 (95,7)

➤ Caractéristiques

Les caractéristiques démographiques et médicales au sein de chaque cohorte entre les groupes de traitement sont présentées dans le tableau 4, elles étaient comparables à l'exception des valeurs initiales de CRP et de SAA.

Dans la cohorte FMF, l'âge moyen était de 22 ans et 45,6% des patients étaient âgés de moins de 18 ans dont 3 patients de moins de 6 ans. Tous les patients avaient une mutation confirmée du gène MEFV. La durée médiane depuis l'apparition des symptômes était de 14,7 ans avec une médiane de 18 poussées par an. La majorité des patients avaient un score PGA indiquant une activité de la maladie modérée (55,9%) ou sévère (28,8%). Sur les 63 patients randomisés dans cette cohorte, 55 (87,3%)¹⁶ prenaient un traitement concomitant par colchicine (posologie de 1,6 à 1,7 mg/jour) au moment et après la randomisation. Les autres traitements concomitants les plus fréquents ont été l'ibuprofène (25,9%) et le paracétamol (24,1%). Les valeurs initiales de CRP et SAA étaient plus élevées dans le groupe canakinumab que dans le groupe placebo.

Dans la cohorte HIDS/MKD, l'âge moyen était de 13,5 ans avec 75% de patients âgés de moins de 18 ans dont 17 patients de moins de 6 ans. Tous les patients avaient une mutation du gène MVK. La durée médiane depuis l'apparition des symptômes était de 9,8 ans avec une médiane de 12 poussées par an. La majorité des patients avaient un score PGA indiquant une activité de la maladie modérée (59,7%) ou sévère (16,7%). Les valeurs initiales de CRP et SAA étaient plus faibles dans le groupe canakinumab que dans le groupe placebo. Les traitements concomitants les plus fréquents ont été le paracétamol (58,8%) et l'ibuprofène (30,9%).

¹⁵ Pour rappel, cf. tableau 1. La fréquence des crises est très variable selon les syndromes et selon les patients pour le TRAPS.

¹⁶ Source EPAR

Dans la cohorte TRAPS, l'âge moyen était de 22 ans et 59% des patients étaient âgés de moins de 18 ans dont 7 patients de moins de 6 ans. Tous les patients avaient une mutation du gène TNFRSF1A. La durée médiane depuis l'apparition des symptômes était de 8,2 ans avec une médiane de 9 poussées par an. La majorité des patients avaient un score PGA indiquant une activité de la maladie modérée (47,8%) ou sévère (8,7%).

Les valeurs initiales de CRP et SAA étaient plus élevées dans le groupe canakinumab que dans le groupe placebo. Les traitements concomitants les plus fréquents ont été le paracétamol (46,5%), l'ibuprofène (27,9%) et la prednisolone (27,9%).

Concernant les traitements antérieurs, la majorité des patients des 3 cohortes avaient préalablement été traités : 100% des patients de la cohorte FMF, 61,1% de ceux de la cohorte MKD et 82,6% pour la cohorte TRAPS. Les traitements incluaient :

- du paracétamol (cohorte FMF: 19%; cohorte MKD : 30,6%; cohorte TRAPS: 23,9%)
- l'ibuprofène (cohorte FMF: 20,6%; cohorte MKD : 16,7%; cohorte TRAPS: 10,9%).
- prednisolone (15,2%) et prednisone (10,9%) dans la cohorte TRAPS.
- un traitement biologique pour 23,8% des patients de la cohorte FMF, 18,1% des patients de la cohorte MKD et 34,8% des patients de la cohorte TRAPS.

Les traitements biologiques antérieurs les plus fréquents ont été :

- o anakinra (cohorte FMF : 20,6%; cohorte MKD : 15,3%; cohorte TRAPS : 32,6%),
- o étanercept (cohorte FMF : 0%; cohorte MKD : 2,8%; cohorte TRAPS : 13,0%)
- o et tocilizumab (cohorte FMF : 0%; cohorte MKD : 1,4%; cohorte TRAPS : 2,2%).

Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CLUSTER

	Cohorte FMF		Cohorte MKD		Cohorte TRAPS	
	Can N=31	Pbo N=32	Can N=37	Pbo N=35	Can N=22	Pbo N=24
Age (en années)						
Moyenne (ET)	22,5 (15,02)	21,8 (13,38)	13,0 (8,49)	13,9 (11,64)	21,0 (19,22)	23,6 (18,25)
Catégories d'âge à l'inclusion – n (%)						
≥2 - <4 ans	1 (3,2)	0 (0,0)	4 (10,8)	1 (2,9)	1 (4,5)	2 (8,3)
≥4 - <6 ans	1 (3,2)	1 (3,1)	3 (8,1)	9 (25,7)	2 (9,1)	2 (8,3)
≥6 - <12 ans	7 (22,6)	3 (9,4)	11 (29,7)	9 (25,7)	6 (27,3)	4 (16,7)
≥12 - <18 ans	5 (16,1)	11 (34,4)	10 (27,0)	7 (20,0)	5 (22,7)	5 (20,8)
≥18 - <65 ans	17 (54,8)	16 (50,0)	9 (24,3)	9 (25,7)	7 (31,8)	11 (45,8)
≥65 ans	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Durée depuis l'apparition des premiers symptômes (années)						
Moyenne (ET)	17.1 (11,17)	15.1 (8,69)	11.6 (6,14)	11.51 (12,8)	14,9 (16,29)	12,4 (14,13)
Nombre de poussées par an						
Moyenne (ET)	27,9 (30,30)	20,5 (13,17)	15,0 (6,19)	14,0 (7,24)	9,2 (4,69)	10,9 (7,47)
Taux de CRP (mg/L)						
Moyenne (ET)	163,9 (134,75)	118,2 (112,68)	162,6 (141,84)	181,5 (153,78)	183,4 (195,41)	133,1 (127,89)
Taux de SAA (mg/L)						
Moyenne (ET)	1684,8 (2570,38)	865,4 (1018,32)	3191,0 (3172,78)	2959,6 (2676,58)	2073,6 (2733,76)	2558,4 (3880,00)
Activité de la maladie évaluée par le score PGA, n (%)						
Aucune	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Minime	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Faible	3 (9,7)	6 (18,8)	10 (27,0)	7 (20,0)	9 (40,9)	11 (45,8)
Modérée	17 (54,8)	19 (59,4)	22 (59,5)	21 (60,0)	11 (50,0)	11 (45,8)
Sévère	11 (35,5)	7 (21,9)	5 (13,5)	7 (20,0)	2 (9,1)	2 (8,3)
Can : Canakinumab ; CRP : protéine C réactive ; ET : Ecart-type ; PGA : Physician Global Assessment of Disease Activity PLB : Placebo ; SAA : Sérum amyloïde A						

➤ Sur le critère principal de jugement de l'efficacité et les critères secondaires hiérarchisés (période 2):

La proportion de patients traités par le canakinumab 150 mg/4 semaines ayant obtenu une résolution de leur poussée initiale à J15 sans nouvelle poussée de la maladie au cours des 16 premières semaines de traitement (critère principal de jugement) a été supérieure à celle du groupe placebo au sein de chaque cohorte (cf. tableau 5).

De plus, la supériorité du canakinumab au placebo a été démontrée sur deux critères secondaires hiérarchisés (PGA, CRP) évalués à la semaine 16 (cf. tableau 5). En revanche, sur le 3^{ème} critère (taux de protéine amyloïde A sérique) évalué selon l'ordre hiérarchique préétabli, la supériorité du canakinumab au placebo n'a été démontrée que dans la cohorte TRAPS.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les critères hiérarchisés de l'étude CLUSTER, période 2

	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p
Critère de jugement principal : résolution de la poussée initiale à J15 et absence de nouvelle poussée au cours des 16 premières semaines de traitement.			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	<0,0001
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020
TRAPS	10/22	2/24	0,0050
Critères de jugement secondaires hiérarchisés			
PGA < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006
TRAPS	10/22	1/24	0,0028
CRP ≤ 10 mg/L			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	<0,0001
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010
TRAPS	8/22	2/24	0,0149
SAA to ≤ 10 mg/L			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286 (NS)
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778 (NS)
TRAPS	6/22	0/24	0,0235

Seuil de significativité fixé à 0,025

CRP: protéine C reactive; PGA : Physician Global Assessment of Disease Activity PLB ; SAA : Sérum amyloïde A

Traitements de secours par canakinumab (analyse exploratoire) :

Conformément au protocole de l'étude, 16% des patients de la cohorte FMF, 32% de la cohorte HIDS/MKD et 36% de la cohorte TRAPS ont bénéficié d'une augmentation de la dose du canakinumab à 300 mg/4 semaines (traitement de secours par une dose supplémentaire). Dans l'analyse principale, ces patients ont été considérés comme non répondeurs.

Une analyse exploratoire prenant en compte les patients ayant bénéficié de traitement de secours par canakinumab (300 mg ou 4 mg/kg) a suggéré un taux de répondeurs plus important que dans l'analyse principale à savoir 71% dans la cohorte FMF, 56,8% dans la HIDS/MKD et 72,7% dans le TRAPS.

Données sur les autres traitements de secours autorisés (AINS et corticoïde)

Au cours de la période 2 de l'étude, 4 patients de la cohorte FMF (1 dans le groupe canakinumab et 3 dans le groupe placebo), 10 de la cohorte HIDS/MKD (3 dans le groupe canakinumab et 7 dans le groupe placebo) et 11 de la cohorte TRAPS (5 dans le groupe canakinumab et 6 dans le groupe placebo) ont reçu un traitement de secours par corticoïdes. Le nombre de patients ayant reçu uniquement des AINS comme traitement de secours a été de 14 dans la cohorte FMF (6 dans le groupe canakinumab et 8 dans le groupe placebo), 11 dans la cohorte HIDS/MKD (6 dans le groupe canakinumab et 5 dans le groupe placebo) et 6 dans la cohorte TRAPS (3 par groupe).

D'autres analyses en sous-groupe notamment en fonction de l'utilisation antérieure de biologique ou de traitement concomitant par la colchicine pour la cohorte FMF ont été réalisées mais doivent être interprétées avec prudence compte tenu de l'effectif très faible dans certains sous-groupes, cf. tableau 6.

Tableau 6. Résultats exploratoires d'efficacité selon différents sous-groupes de l'étude CLUSTER.

	Cohorte FMF			Cohorte MKD			Cohorte TRAPS		
	CAN n/N (%)	PBO n/N (%)	Comparaisons des traitements Différence de risque (IC95%)	CAN n/N (%)	PBO n/N (%)	Comparaisons des traitements Différence de risque (IC95%)	CAN n/N (%)	PBO n/N (%)	Comparaisons des traitements Différence de risque (IC95%)
Utilisation antérieure de biologique									
Oui	4/7	0/8	0,57 (0,03 ; 0,90)	1/9	0/4	0,11 (-0,46 ; 0,62)	4/8	1/8	0,38 (-0,17 ; 0,78)
Non	15/24	2/24	0,54 (0,25 ; 0,76)	12/28	2/31	0,36 (0,12 ; 0,59)	6/14	1/16	0,37 (0,01 ; 0,66)
Traitement concomitant pour la colchicine									
Oui	18/29	0/26	0,62 (0,38 ; 0,80)						
Non	1/2	2/6	0,17 (-0,67 ; 0,84)						

➤ Résultats de la période 3

Comme planifié, le dernier critère d'efficacité hiérarchisé a été évalué au cours de cette période 3, et uniquement chez les patients répondeurs en période 2, qui était alors randomisés à nouveau. Les patients répondeurs étaient définis comme les patients n'ayant pas eu de nouvelle poussée (c'est-à-dire score PGA ≥ 2 et une CRP ≥ 30 mg/L) lors de la période 2 et ayant maintenu leur réponse clinique à la semaine 40 soit après un espacement des administrations de canakinumab (toutes les 8 semaines) ou un arrêt du traitement (mise sous placebo).

Compte tenu des résultats non significatifs dans la période 2 dans les cohortes FMF et HIDS/MKD pour le dernier critère évalué (SAA), les résultats de la période 3 pour ces 2 cohortes sont purement descriptifs et seuls les résultats de la cohorte TRAPS peuvent être pris en compte.

Au total, seulement 41 patients issus des 3 cohortes identifiés comme répondeurs au canakinumab au cours de la période 2 de l'étude ont été à nouveau randomisés dans la période 3 : 19 dans la cohorte FMF, 13 dans la cohorte HIDS/MKD et 9 dans la cohorte TRAPS.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre le groupe traité par canakinumab toutes les 8 semaines et celui recevant le placebo.

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte du faible effectif de patient par groupe.

Tableau 7. Pourcentage de patients maintenant une réponse après espacement des doses de canakinumab vs placebo dans les 3 cohortes de l'étude CLUSTER.

	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR (95% IC)	p-value
FMF	7/9	3/10	8,17 (0,75 – 113,44)	0,0513 (NS)
HIDS/MKD	3/6	1/7	6,00 (0,27 – 366,24)	0,2168 (NS)
TRAPS	3/4	2/5	4,50 (0,15 – 313,49)	0,3571 (NS)

Seuil de significativité fixé à 0,025, p donné à titre indicatif car arrêt de la séquence hiérarchique

➤ Résultats de la période 4

L'étude étant actuellement en cours, les résultats de la phase d'extension ouverte (période 4 après 72 semaines) ne sont pas encore disponibles.

➤ Qualité de vie

La qualité de vie n'ayant été évaluée qu'à titre exploratoire sur différentes échelles dans cette étude, aucune démonstration ne peut être retenue.

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude CLUSTER

Les données de tolérance du canakinumab dans les syndromes FMF, HIDS/MKD et TRAPS sont issues des périodes 2 et 3 (169 patients traités par le canakinumab pendant au maximum 40 semaines soit 10 mois) de l'étude CLUSTER.

Au cours de la période 2 (16 semaines de traitement soit 3 mois), la proportion de patients traités par le canakinumab ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 81% dans la cohorte FMF, 86,8% dans HIDS/MKD et 76,7% dans la cohorte TRAPS. Cette proportion a été similaire à celle du groupe placebo qui variait de 77 à 80% selon les cohortes.

Les EI les plus fréquents avec le canakinumab ont été :

- les réactions au site d'injection (13,8% dans la cohorte FMF, 7,4% dans HIDS/MKD et 11,6% dans la cohorte TRAPS) ;
- les diarrhées (12,1% dans la cohorte FMF, 11,8% dans HIDS/MKD et 4,7% dans la cohorte TRAPS) ;
- les fièvres (5,2% dans la cohorte FMF, 23,5% dans HIDS/MKD et 14% dans la cohorte TRAPS) ;
- les céphalées (10,3% dans la cohorte FMF, 17,6% dans HIDS/MKD et 7% dans la cohorte TRAPS) ;
- les douleurs abdominales (10,3% dans la cohorte FMF et la cohorte HIDS/MKD et 11,6% dans la cohorte TRAPS).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection, les infections des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites, les céphalées, la candidose vulvo-vaginale, les otites moyennes.

Deux cas de vertiges n'ayant pas entraîné d'arrêt de traitement ont été rapportés avec le canakinumab, un cas dans la cohorte FMF et l'autre dans la cohorte HIDS/MKD.

Dans la cohorte FMF, un patient traité par canakinumab a présenté un EI grave considéré comme lié au traitement (granulomatose hépatique).

Dans la cohorte MKD, 3 patients traités par canakinumab ont eu des EI à type de leucopénie (1 cas de neutropénie et 2 cas de lymphopénie) et dans la cohorte TRAPS, 2 patients traités par canakinumab ont eu pour l'un, une neutropénie et pour l'autre, une leucopénie. Aucun de ces cas n'a été considéré grave et n'a entraîné un arrêt du traitement, ils se sont tous résolus sans recours à un traitement.

Au cours de la période 3, la proportion de patients ayant eu au moins un EI a été de 85,5% dans la cohorte FMF, 85,9% dans la cohorte MKD et 82,1% dans la cohorte TRAPS

Conclusion : Aucun nouveau signal de tolérance non précédemment identifié lors de l'utilisation du canakinumab dans l'autre syndrome périodique (CAPS) dans lequel il dispose déjà d'une AMM n'a été identifié dans l'étude CLUSTER.

8.2.2 Données issues du PGR

ILARIS fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques Européen, dont la dernière version a été validée en mars 2017 pour intégrer en plus des CAPS, les trois syndromes de fièvres périodiques FMF, HIDS/MKD et TRAPS. Les risques mentionnés sont résumés dans le tableau ci-après :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections - Infections opportunistes - Neutropénie
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> - Immunogénicité / allergénicité - Réactions auto-immunes - Malignité - Troubles du métabolisme lipoprotéique - Troubles hépatiques induits par médicament - Toxicité combinée des immunosuppresseurs avec le canakinumab - Interaction avec les vaccins - Interaction pharmacodynamique - Interaction avec les médicaments éliminés par CYP450
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - Effets à long terme sur les fonctions rénales - Effets sur la croissance - Tolérance à long terme - Efficacité à long terme

Aucun registre de suivi n'est prévu dans le cadre du PGR.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du canakinumab (ILARIS) dans les trois syndromes périodiques faisant l'objet de la présente évaluation, (TRAPS, HIDS/MKD et FMF) s'appuient sur les résultats d'une étude réalisée versus placebo en 4 phases et 3 cohortes (une par maladie). Au total, 280 patients, âgés d'au moins 2 ans, ayant un historique médical et un test génétique positif ont été recrutés. Ces patients avaient une périodicité chronique ou récurrente de l'activité de la maladie. Dans la cohorte FMF, la maladie devait être active en dépit d'un traitement par colchicine et/ou les patients devaient avoir une intolérance documentée à la colchicine à des doses efficaces¹⁷. Toutefois, sur les 63 patients randomisés dans cette cohorte, 55 (87,3%) ont été traités de manière concomitante par de la colchicine (posologie de 1,6 à 1,7 mg/jour).

Au total, les patients avaient majoritairement une maladie d'activité modérée (48 à 60% selon la cohorte). Les patients sévères représentaient entre 9 et 29%. Ils avaient en majorité déjà reçu un traitement antérieur pour leur maladie (61-100%).

Après 12 semaines d'observation, 181/280 (64,6%) ayant eu une poussée décelable (score PGA \geq 2 et CRP élevée >10 mg/l) au cours de cette période, ont été sélectionnés et randomisés pour être traités soit par canakinumab 150 mg toutes les 4 semaines (ou 2 mg/kg chez les patients de \leq 40 kg) ou par placebo pendant 16 semaines.

A la fin de la période 2, les patients répondeurs au canakinumab issus des 3 cohortes ont été randomisés à nouveau en double aveugle pour recevoir soit le canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines soit le placebo pendant 24 semaines supplémentaires. Afin d'étudier le maintien de l'efficacité de canakinumab après espacement du traitement (toutes les 8 semaines) ou arrêt (période 3). Enfin les patients ont été suivis en ouvert avec maintien du traitement antérieur reçu lors de la période 3 afin de recueillir des données à long terme (période 4).

Des traitements de secours par une dose supplémentaire de canakinumab ont été autorisés au cours de cette étude. De même, lors des crises inflammatoires, des traitements de secours par AINS et corticoïdes ont été autorisés.

Le critère principal de jugement a été la proportion de patients répondeurs c'est à dire obtenant une résolution de la poussée initiale à J15 après le début du traitement et aucune nouvelle poussée de la maladie au cours des 16 premières semaines de traitement (période 2). La supériorité du canakinumab par rapport au placebo sur ce critère a été démontrée dans chaque cohorte :

¹⁷ Au moment de la réalisation de cette étude, il n'y avait pas de définition consensuelle internationale de l'échec de la colchicine.

- 61,3% (19/31) dans le groupe canakinumab contre 6,3% (2/32) dans le groupe placebo dans la cohorte FMF soit une différence absolue de 55%;
- 35,1% (13/37) dans le groupe canakinumab contre 5,7% (2/35) dans le groupe placebo dans la cohorte HIDS/MKD soit une différence absolue de 29% et,
- 45,5% (10/22) dans le groupe canakinumab contre 8,3% (2/24) dans le groupe placebo dans la cohorte TRAPS soit une différence absolue de 37,2%.

Le critère principal de jugement (résolution de la crise initiale à 15 jours et absence de récurrence dans les 4 mois) son temps d'évaluation (15 jours) ont été jugés comme pertinents par l'EMA. Si ce choix peut être considéré comme acceptable pour le TRAPS, il peut être discuté pour la FMF et le HIDS/MKD en raison de la durée plus courte de la fièvre et donc de la possible résolution spontanée dans ces syndromes (durée de 12 h à 7 jours).

La supériorité du canakinumab au placebo a été démontrée sur deux critères secondaires hiérarchisés (PGA, CRP) évalués à la semaine 16 dans les 3 cohortes. En revanche, sur le 3^{ème} critère (taux de protéine amyloïde A sérique¹⁸) évalué selon l'ordre hiérarchique préétabli, la supériorité du canakinumab au placebo n'a été démontrée que dans la cohorte TRAPS.

Les résultats de la période 3 à 40 semaines dont l'objectif était de démontrer le maintien de l'efficacité du canakinumab chez les patients répondeurs après espacement des prises (toutes les 8 semaines) ou arrêt du traitement ne permettent pas de tirer des conclusions car la population sur laquelle se base les résultats est trop faible (41 patients). Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre le groupe traité par canakinumab toutes les 8 semaines et celui recevant le placebo. Ces résultats ont été évalués par le CHMP dans le cadre de la procédure d'AMM mais n'ont pas conduit le CHMP à faire de recommandation posologique (le RCP ne fait pas mention de l'adaptation de dose expérimentée dans la période 3 de l'étude).

Les données relatives au maintien de l'efficacité à long terme après arrêt du traitement ou espacement de celui-ci sont pour l'instant très limitées. La période 4, à 72 semaines, de l'étude destinée à recueillir des données à long terme est actuellement en cours.

La capacité du canakinumab à prévenir l'amylose secondaire, complication majeure n'est pas démontrée à ce jour sur la base des données disponibles.

On ne dispose pas d'étude comparant le canakinumab aux autres traitements de fond (anakinra, anti-TNF) qui sont utilisés en pratique clinique mais hors AMM.

Le profil de tolérance d'ILARIS est apparu cohérent avec celui déjà connu dans les CAPS. Les données à long terme dans ses indications sont limitées.

Discussion en termes d'intérêt de santé publique :

Compte tenu des données d'efficacité qui démontrent après 4 mois de traitement, l'intérêt du canakinumab sur les signes inflammatoires versus placebo dans la prise en charge des patients ayant un TRAPS, HIDS/MKD ou FMF, il peut être attendu un impact d'ILARIS sur la morbidité.

Toutefois des incertitudes existent sur son impact sur la morbidité à long terme faute de données sur son efficacité et sa tolérance à long terme. Son impact favorable sur la qualité de vie des patients traités et la prévention de l'amylose secondaire ne sont à ce jour pas démontrés. Pour autant, ILARIS apporte une réponse au besoin de santé médical non couvert identifié.

08.4 Programme d'études

La période 4 de l'étude CLUSTER (suivi en ouvert de 72 semaines supplémentaires) est actuellement en cours.

¹⁸ Un taux de protéine SAA élevée représente un risque pour l'amylose mais ne signifie pas que celle-ci est installée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le diagnostic et la prise en charge initiale des 3 syndromes relèvent de centres de référence ou de compétence dans la prise en charge de ces maladies auto-inflammatoires héréditaires.

Le traitement par ILARIS doit être réservé aux patients sévères, avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou avec une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique pour les TRAPS et les HIDS/MKD.

Pour la FMF, le traitement par ILARIS doit être réservé aux patients résistants ou intolérants à un traitement bien conduit par colchicine. Il peut conformément à l'étude CLUSTER et au RCP être associé à la colchicine. En effet, selon les recommandations EULAR de 2016, la résistance à la colchicine concerne les patients qui continuent à avoir une ou plusieurs crises par mois malgré une observance et un traitement par la dose maximale tolérée de colchicine pendant au moins 6 mois. De plus, certains patients ne tolèrent pas les crises même peu fréquentes ou ont une inflammation biologique chronique et de ce fait sont à risque de développer une amylose. Chez ces rares patients résistants ou intolérants à la colchicine, le canakinumab peut être envisagé en association à la colchicine afin de prévenir l'amylose. En effet, le canakinumab peut contrôler les attaques fébriles qui persistent malgré un traitement par colchicine bien conduit mais n'a pas démontré son efficacité sur le contrôle à long terme de la survenue d'amylose alors que la colchicine a démontré son efficacité dans la prévention de cette complication.

L'attention du médecin est attirée sur le fait que chez les patients n'ayant pas d'amélioration clinique, l'intérêt d'une poursuite du traitement par ILARIS devra être reconsidéré.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale

► Le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS) est une maladie auto-inflammatoire rare qui, en raison de la fréquence et de la sévérité des crises, peut être invalidante et entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. La complication majeure est la survenue d'une amylose pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques recommandées ; elles ne disposent pas d'AMM.

► ILARIS est un médicament de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie liée notamment au risque de survenue d'une amylose qui peut engager le pronostic vital,
- sa rareté,
- du besoin médical non couvert en l'absence de médicament validé par une AMM dans le traitement de fond de cette maladie.
- la réponse apportée par ILARIS au besoin identifié basée sur des données d'efficacité et de tolérance limitées dans ses maladies chroniques (à 4 mois de traitement pour l'efficacité, 10 mois pour la tolérance),
- des incertitudes sur son impact à long terme sur la morbidité,
- l'absence de démonstration d'un impact favorable sur la qualité de vie et la prévention de l'amylose secondaire (complication majeure).

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

10.1.2 Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D/déficit en mévalonate kinase

► Le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS) ou déficit en mévalonate kinase (MKD) est une maladie auto-inflammatoire rare qui, en raison de la fréquence et de la sévérité des crises, peut être invalidante et entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques recommandées ; elles ne disposent pas d'AMM.

► ILARIS est un médicament de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie liée à l'inflammation chronique,
- sa rareté,
- du besoin médical non couvert en l'absence de médicament validé par une AMM dans le traitement de fond de cette maladie.
- la réponse apportée par ILARIS au besoin identifié basée sur des données d'efficacité et de tolérance limitées dans ses maladies chroniques (à 4 mois de traitement pour l'efficacité, 10 mois pour la tolérance),
- des incertitudes sur son impact à long terme sur la morbidité,
- l'absence de démonstration d'un impact favorable sur la qualité de vie et la prévention de l'amylose secondaire,

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

10.1.3 Syndrome de la fièvre méditerranéenne familiale

► La FMF est une maladie auto-inflammatoire rare qui peut être invalidante et entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Dans la FMF, un autre traitement de fond la colchicine est disponible. Pour de rares patients résistants à la colchicine, il existe des alternatives thérapeutiques recommandées ; elles ne disposent pas d'AMM.

► ILARIS est un médicament de deuxième intention pour les patients résistants à la colchicine.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie liée notamment au risque de survenue d'une amylose qui peut engager le pronostic vital,
- sa rareté,
- du besoin médical non couvert en l'absence de médicament validé par une AMM dans le traitement de fond de cette maladie.
- la réponse apportée par ILARIS au besoin identifié basée sur des données d'efficacité et de tolérance limitées dans ses maladies chroniques (à 4 mois de traitement pour l'efficacité, 10 mois pour la tolérance),
- des incertitudes sur son impact à long terme sur la morbidité,
- l'absence de démonstration d'un impact favorable sur la qualité de vie et la prévention de l'amylose secondaire (complication majeure),

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ILARIS est important uniquement dans le traitement :

- les formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS),
- les formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D/déficit en mévalonate kinase (HIDS/MKD),
- la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine.

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

- traitement des formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS),
- traitement des formes sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique du syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D/déficit en mévalonate kinase (HIDS/MKD),
- traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- la démonstration de la supériorité du canakinumab par rapport au placebo dans l'étude CLUSTER (3 cohortes étudiées sur 4 périodes avec le même critère de jugement à 2 composantes au même terme alors que ce n'est pas adapté pour l'une des composantes à savoir la résolution de la crise initiale notamment pour le HIDS/MKD et la FMF),
- l'absence de démonstration de la prévention de l'amylose secondaire, complication majeure susceptible d'engager le pronostic vital, mais la difficulté de réaliser cette démonstration dans le cadre de cette étude,
- le besoin médical dans les formes sévères de ces trois syndromes de fièvres périodiques,

la commission de la Transparence considère qu'ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de ces trois syndromes inflammatoires (TRAPS, HIDS/MKD et FMF résistante à la colchicine).

010.3 Population cible

La population cible d'ILARIS dans les trois syndromes périodiques faisant l'objet de la présente évaluation est représentée pour le TRAPS et le HIDS par les patients atteints des formes sévères de ces maladies et pour la FMF par ceux résistants à un traitement bien conduit par la colchicine. Cette population est difficile à estimer avec précision en l'absence de registre français prospectif de ces maladies. Elle peut être approchée à partir des données épidémiologiques européennes disponibles qui sont relativement limitées^{19,20}.

10.3.1 Syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS)

En France, la prévalence des TRAPS est considérée comme étant similaire à celle des CAPS soit environ 1 cas pour 1 000 000 de personnes.

¹⁹ EUROTRAPS Project. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/EUROTRAPS/index.php>.

²⁰ EUROFEVER Project. <http://printo.it/eurofever/index.asp>.

En prenant en compte les données démographiques de 2017²¹ et en extrapolant cette prévalence à l'ensemble de la population, le nombre de patients adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus atteint de TRAPS peut être estimé à **65**.

Selon les experts et conformément aux critères d'inclusion dans l'étude CLUSTER, les patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par canakinumab sont ceux sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou avec une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion des formes sévères.

Au total, sur la base des données disponibles et selon avis d'experts **20 à 40 patients** seraient susceptibles d'être traités par ILARIS par an.

10.3.2 Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD)

En France, la population de patients atteints du syndrome HIDS/MKD est estimée à 100 patients²². Selon les experts et conformément aux critères d'inclusion dans l'étude CLUSTER, les patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par canakinumab sont ceux sévères avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou avec une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion des formes sévères. Ces patients représenteraient selon les experts 50 à 60% des HIDS/MKD **soit au maximum 50 à 60 patients**.

10.3.3 Syndrome de fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine (FMF)

Selon le PNDS, la FMF est la plus fréquente des maladies héréditaires auto-inflammatoires en France avec entre 5 000 et 10 000 personnes atteintes dont 3 à 5% des patients ont une résistance et/ou une intolérance à la colchicine²³ **soit entre 150 et 500 patients**.

En conséquence, la population cible d'ILARIS peut être estimée à au maximum 40 patients dans les TRAPS, 60 patients dans HIDS/MKD et entre 150 et 500 patients dans l'indication FMF résistante à la colchicine.

011 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

Maintien du statut de médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre de suivi des patients traités par ILARIS dans ses 3 syndromes périodiques.

► Modalités de prescription

La Commission recommande que la prescription d'ILARIS soit réservée aux centres de références et de compétence dans la prise en charge de ces maladies rares.

²¹ INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2017.

²² CEREMAI. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS). Déficit en mévalonate kinase (MKD). 2 juillet 2015.

²³ Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS). Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.