



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 NOVEMBRE 2020

canakinumab

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable et solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien et par corticoïdes systémiques.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été élaboré par les centres de références de la Maladie de Still de l'adulte (MSA) en 2018. Selon celui-ci, la prise en charge de la MSA a plusieurs objectifs : « le contrôle des symptômes de la MSA et l'obtention d'une rémission clinique et biologique (absence de signe de la maladie), la prévention des atteintes articulaires érosives, la prévention des complications systémiques de l'inflammation chronique et, des effets indésirables des traitements ».

Les traitements symptomatiques comprennent les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les infiltrations de corticoïdes ainsi que des traitements non médicamenteux (apposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour les douleurs chroniques).

Concernant les traitements de fond, seuls deux anti-IL1, l'anakinra et le canakinumab, disposent d'une AMM dans cette indication. Malgré l'absence d'AMM, plusieurs thérapeutiques sont proposées hors AMM selon le PNDS notamment le méthotrexate, le tocilizumab (anti-IL 6) ou les anti-TNF.

Selon la stratégie thérapeutique établie par le PNDS, en cas d'échec ou de réponse partielle aux AINS et aux corticoïdes systémiques, le traitement de 2^{ème} ligne doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les recommandations préconisent l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) voire d'un anti-IL6 (tocilizumab) en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Le méthotrexate garde néanmoins une place dans les formes articulaires prédominantes ou pauci-symptomatiques. Cibler la voie de l'inflammasome et donc de l'IL1 semble en effet plus spécifique de la MSA et doit donc être privilégiée. A noter que ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

En cas d'échappement au traitement de 2^{ème} ligne, il est proposé de passer vers l'autre anti-IL1 et en cas d'échec primaire, il convient d'introduire directement le tocilizumab.

Enfin en cas d'échec ou de réponse partielle à ce traitement de 3^{ème} ligne, il pourra être proposé en RCP, l'instauration d'un traitement par anti-TNF, bien que ces derniers aient une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6.

La tolérance de la ciclosporine en limite l'intérêt mais peut néanmoins aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.

Dans tous les cas, en cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (méthotrexate ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées).

Place du médicament

Dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA), ILARIS (canakinumab) est un traitement de 2^{ème} intention, au même titre que KINERET (anakinra), à utiliser chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques, compte tenu :

- de son efficacité établie chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique et du continuum clinique avec la MSA et,
- de l'usage bien établi d'ILARIS (canakinumab) chez les patients atteints de MSA, étayé par les recommandations d'experts et les nombreuses données observationnelles disponibles dans la littérature.

Compte tenu des spécificités de la maladie en termes de rareté et de gravité, ainsi que du faible niveau de preuve des données disponibles, la Commission recommande que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les centres de références et de compétence de la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R).

La Commission recommande qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie dans le cadre du PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC).

► Recommandations particulières

La Commission recommande :

- que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les centres de références et de compétence de la filière FAI²R compte tenu des spécificités de la maladie et du faible niveau de preuve des données disponibles,
- qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie dans le cadre du PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC) et,
- que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le canakinumab (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Maladie de Still Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. ¹
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles (étude clinique institutionnelle n'ayant pas montré de différence versus placebo chez un faible effectif de patients et études observationnelles sans groupe contrôle de faible niveau de preuve) ne permettant pas d'apprécier sa quantité d'effet, - de l'absence de données comparatives versus KINERET (anakinra), le seul comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM dans cette indication, ne permettant pas de le situer par rapport à ce dernier, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - l'usage bien établi d'ILARIS (canakinumab) chez les patients atteints de MSA, étayé par les recommandations d'experts et les nombreuses données observationnelles disponibles dans la littérature, - et sa commodité d'emploi en injection SC mensuelle par rapport aux injections SC quotidiennes de l'anakinra, ILARIS (canakinumab) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques.
ISP	ILARIS (canakinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA), ILARIS (canakinumab) est un traitement de 2^{ème} intention, au même titre que KINERET (anakinra), à utiliser chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son efficacité établie chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique et du continuum clinique avec la MSA et, - de l'usage bien établi d'ILARIS (canakinumab) chez les patients atteints de MSA, étayé par les recommandations d'experts et les nombreuses données observationnelles disponibles dans la littérature. <p>Compte tenu des spécificités de la maladie en termes de rareté et de gravité, ainsi que du faible niveau de preuve des données disponibles, la Commission recommande que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les centres de références et de compétence de la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R).</p> <p>La Commission recommande qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie par le PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC).</p>

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. ILARIS (canakinumab) étant déjà disponible dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs), le présent avis concerne uniquement la Maladie de Still de l'adulte (MSA) pour laquelle le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM (cf. rubrique 01 du présent avis).

Population cible	La population cible d'ILARIS (canakinumab) dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques serait d'environ 200 patients.
Recommandations	<p>► Autres demandes</p> <p>La Commission recommande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les centres de références et de compétence de la filière FAI²R compte tenu des spécificités de la maladie et du faible niveau de preuve des données disponibles, - qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie dans le cadre du PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC) et, - que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le canakinumab (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités **ILARIS 150 mg (canakinumab), poudre pour solution injectable et solution injectable**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir, en plus de l'échec aux AINS et corticoïdes, une réponse inadéquate, un échappement ou une intolérance à l'anakinra.

ILARIS (canakinumab) est un anticorps monoclonal humain ciblant spécifiquement l'interleukine-1 β (IL-1 β). Cette spécialité dispose de plusieurs indications déjà évaluées par la Commission, notamment dans le syndrome périodique associé à la cryopirine (CAPS)², l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)³, les crises d'arthrite goutteuses⁴ ainsi que dans plusieurs syndromes de fièvres périodiques⁵.

Concernant la maladie de Still, ILARIS (canakinumab) a tout d'abord obtenu une AMM dans l'AJIs (ou maladie de Still débutant dans l'enfance) le 26 août 2013 chez les patients âgés de 2 ans et plus qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. Dans son avis du 19 mars 2014³, la Commission de la Transparence (CT) a considéré que le SMR d'ILARIS (canakinumab) était important et que cette spécialité apportait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que ROACTEMRA (tocilizumab), dans la stratégie thérapeutique.

ILARIS (canakinumab) a par la suite obtenu une extension d'indication le 1^{er} août 2016 dans la MSA (objet du présent avis) pour laquelle le laboratoire n'avait jusqu'à présent pas sollicité le remboursement⁶.

A l'exception d'ILARIS (canakinumab), le seul traitement disposant d'une AMM dans la MSA est la spécialité KINERET (anakinra) indiquée spécifiquement en cas de manifestations systémiques actives d'intensité modérée à sévère ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des AINS ou des glucocorticoïdes. Dans son avis du 12 avril 2019, la Commission lui a octroyé un SMR important dans cette indication et une ASMR V (absence d'amélioration) dans la stratégie thérapeutique⁷. La CT a également considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 2^{ème} intention après réponse inadéquate, intolérance ou dépendance à la corticothérapie générale. Elle a toutefois souligné que son utilisation en 1^{ère} intention pouvait se discuter dans des situations exceptionnelles d'urgence (sur avis d'un centre de référence ou de compétence) conformément à son AMM qui autorise son utilisation dès la 1^{ère} ligne contrairement à ILARIS (canakinumab).

² Avis de la Commission de la Transparence du 10 avril 2010 pour ILARIS dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/ilaris_-_ct-7256.pdf

³ Avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2014 pour ILARIS dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13360_ILARIS_PIC_EI_AJI_Avis2_CT13360.pdf

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 23 avril 2014 pour ILARIS dans la crise d'arthrite goutteuse. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/ilaris_pic_ei_goutte_avis3_modifie_ct13361.pdf

⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 9 novembre 2017 pour ILARIS dans les syndromes de fièvres périodiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/ilaris_pic_ei_goutte_avis3_modifie_ct13361.pdf

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2019 pour ILARIS concernant la Maladie de Still de l'adulte dont le remboursement n'a pas été sollicité par le laboratoire. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17732_ILARIS_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT17732.pdf

⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2019 pour KINERET dans la maladie de Still. Disponible sur : [file:///C:/Users/h.marfin/Downloads/KINERET_PIC_EIT_Avis3_modifie12042019_CT17195%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/h.marfin/Downloads/KINERET_PIC_EIT_Avis3_modifie12042019_CT17195%20(1).pdf)

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 :

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.

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.

Ilaris est également indiqué dans le traitement de :

Maladie de Still

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) 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.

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 (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

03 POSOLOGIE

« Dans les CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF et dans la maladie de Still, **le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.**

[...]

Maladie de Still (MSA et AJIs)

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

04 BESOIN MEDICAL

L'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et la maladie de Still de l'adulte (MSA) sont des maladies rares systémiques dont la pathogenèse n'est pas complètement connue. Ces deux termes correspondent à une même maladie, la maladie de Still, le facteur de différenciation étant l'âge de début de la maladie (par convention, la maladie de l'adulte débute à partir de 16 ans). Il n'existe pas de traitement curatif.

La MSA est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare (l'incidence a été estimée à environ 0,16 pour 100 000 personnes en France), de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, par une constellation évocatrice de quatre signes cardinaux : une fièvre marquée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires, d'une hémopathie ou d'un cancer). A ces signes peuvent s'associer une pharyngite, des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales, ou d'autres signes plus rares.

La MSA est une maladie potentiellement grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital. Le pronostic est double : vital (principalement lié aux complications hématologiques et/ou viscérales) et fonctionnel (avec les potentielles destructions articulaires ainsi que les complications iatrogènes, notamment liées aux corticoïdes).

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été élaboré par les centres de références de la MSA en 2017⁸. Selon celui-ci, la prise en charge de la MSA a plusieurs objectifs : « le contrôle des symptômes de la MSA et l'obtention d'une rémission clinique et biologique (absence de signe de la maladie), la prévention des atteintes articulaires érosives, la prévention des complications systémiques de l'inflammation chronique et, des effets indésirables des traitements ».

Les traitements symptomatiques comprennent les antalgiques, les AINS et les infiltrations de corticoïdes ainsi que des traitements non médicamenteux (aposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).

Concernant les traitements de fond, seuls deux anti-IL1, l'anakinra et le canakinumab, disposent d'une AMM dans cette indication. Malgré l'absence d'AMM, plusieurs thérapeutiques sont proposées hors AMM selon le PNDS notamment le méthotrexate, le tocilizumab (anti-IL 6) ou les anti-TNF.

Selon la stratégie thérapeutique établie par le PNDS (cf. annexe 1), en cas d'échec ou de réponse partielle aux AINS et aux corticoïdes systémiques, le traitement de 2^{ème} ligne doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les recommandations préconisent l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) voire d'un anti-IL6 (tocilizumab) en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Le méthotrexate garde néanmoins une place dans les formes articulaires prédominantes ou pauci-symptomatiques. Cibler la voie de l'inflammasome et donc de l'IL1 semble en effet plus spécifique de la MSA et doit donc être privilégiée. A noter que ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

⁸ Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS 2017. Maladie de STILL de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte. Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA et Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 7/34
Avis version définitive

En cas d'échappement au traitement de 2^{ème} ligne, il est proposé de passer vers l'autre anti-IL1 et en cas d'échec primaire, il convient d'introduire directement le tocilizumab.

Enfin en cas d'échec ou de réponse partielle à ce traitement de 3^{ème} ligne, il pourra être proposé en RCP, l'instauration d'un traitement par anti-TNF, bien que ces derniers aient une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6.

La tolérance de la ciclosporine en limite l'intérêt mais peut néanmoins aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.

Dans tous les cas, en cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (MTX ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées).

Dans le traitement des patients atteints de MSA en cas de réponse inadéquate aux AINS et corticoïdes, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par l'anakinra (KINERET), seul médicament disposant d'une AMM à l'exception d'ILARIS (canakinumab), ainsi que par l'utilisation hors-AMM de biothérapies et/ou de traitements de fond conventionnels. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments validés, efficaces et bien tolérés, dans la prise en charge de cette maladie rare en particulier dans les formes cortico-résistantes ou corticodépendantes, réfractaires aux traitements de fond actuels.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Sur la base de son indication AMM, les comparateurs cliniquement pertinents d'ILARIS (canakinumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de MSA et ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques (soit en 2^{ème} intention).

Pour rappel, le laboratoire sollicite l'inscription chez les patients ayant également une réponse inadéquate, un échappement ou une intolérance à l'anakinra.

05.1 Médicaments

A la date de la présente évaluation, seule la spécialité KINERET (anakinra) dispose d'une AMM dans la maladie de Still de l'adulte en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des AINS ou des glucocorticoïdes.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
KINERET (anakinra) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Oui	« Traitement de [...] la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des AINS ou des glucocorticoïdes. »	20/03/2019	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; CPT : Classe Pharmaco-Thérapeutique ; SMR : Service Médical Rendu

A noter que selon les recommandations du PNDS de 2017⁸, l'anti-IL6 ROACTEMRA (tocilizumab) ainsi que les anti-TNF α (infliximab, étanercept, golimumab, adalimumab, certolizumab) et certains traitements de fond conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) sont utilisés hors-AMM dans la maladie de Still de l'adulte en 2^{ème} intention après échec d'un traitement par AINS/corticoïdes. Bien

que leur utilisation ne repose pas sur des données robustes, ces médicaments sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en raison de leur usage bien établi.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements non médicamenteux en complément du traitement médicamenteux :

- Techniques de gestion de la douleur chronique (aposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).
- Rééducation fonctionnelle visant à prévenir la survenue de la raideur, des déformations articulaires et de l'amyotrophie peut être utile chez certains patients.
- Education thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ILARIS (canakinumab) sont représentés par la spécialité KINERET (anakinra) ainsi que les traitements hors-AMM cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Données communiquées par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours <i>Si non pourquoi</i>	Population(s) <i>Celle de l'AMM ou restreinte</i>
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	En cours d'évaluation	-
Espagne	Non*	-
Italie	Oui	AMM

*raison non rapportée

A noter que la spécialité ILARIS (canakinumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : « *Active Still's disease, including Adult-Onset Still's Disease (AOSD) and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older* »

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seule l'évaluation d'ILARIS dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (maladie de Still pédiatrique) est rappelée ci-après.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 mars 2014 (extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique)
Indication	« Ilaris est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. »
SMR	<u>Important</u> dans le traitement de l'AJIs
Place dans la stratégie thérapeutique	ILARIS est un traitement de deuxième intention dans le traitement de l'AJIs chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

ASMR	Comme ROACTEMRA (tocilizumab), ILARIS (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer ILARIS dans un délai d'1 an notamment sur la base des données du registre demandé dans le cadre du PGR (à savoir une étude de phase IV et la poursuite de la phase d'extension en cours).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ILARIS (canakinumab) dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) repose principalement sur les résultats d'efficacité et la tolérance de **l'étude CONSIDER (GDE01T)**. Il s'agit d'une étude de phase II, de supériorité, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, réalisée en Allemagne.

A noter que le laboratoire a également déposé :

- les résultats d'une **analyse combinée** des résultats des patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) traités dans les études de phase III β -SPECIFIC 1 (G2305) et β -SPECIFIC 2 (G2301). Bien que ces résultats ne concernent que l'AJIs, les résultats sont décrits dans le présent avis compte tenu du continuum supposé entre l'AJIs et la MSA et de l'analyse menée par sous-groupes d'âge.
- les résultats finaux de maintien de l'efficacité et de tolérance à long terme de **l'étude d'extension β -SPECIFIC 3 (G2301E1)** menée chez les patients pédiatriques traités dans les études β -SPECIFIC 1 et β -SPECIFIC-2. Bien que ces résultats ne concernent que l'AJIs, ils sont présentés brièvement en raison du continuum supposé de la maladie avec la MSA (paragraphe 08.4 Autres informations).
- les résultats de **l'étude β -SPECIFIC 4 (G2306)** ayant évaluée le maintien de l'efficacité du canakinumab à dose réduite chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs en rémission clinique prolongée. Bien qu'un schéma d'administration allégé ou une posologie réduite ne soit pas autorisé par l'AMM, les résultats de cette étude sont décrits dans le RCP et sont repris à titre indicatif dans le présent avis (paragraphe 08.4 Autres informations).
- les résultats d'une étude observationnelle rétrospective (Laskari *et al.* 2020) menée chez 50 patients adolescents et adultes atteints d'une maladie de Still réfractaire et traités par canakinumab. Seul un résumé étant disponible à la date du présent avis, cette étude n'est pas présentée.
- les résultats individuels issus d'études de cas concernant des patients atteints de MSA traités par canakinumab qui ne sont pas présentés.

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude CONSIDER

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude CONSIDER (GDE01T) <i>Kedor C. et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. Ann Rheum Dis. 2020; 79(8); 1090-1097.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02204293
Type d'étude	Etude clinique de phase II d'efficacité (supériorité), randomisée, comparative vs placebo, en double aveugle, multicentrique, nationale (Allemagne), avec une phase d'extension en ouvert de suivi à long terme.

Objectifs principaux de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance (notamment à long terme) du canakinumab chez des patients atteints de maladie de Still ayant débuté à l'âge adulte (MSA) avec une atteinte articulaire active après un traitement symptomatique stable par AINS et csDMARD ⁹
Date et durée de l'étude	<p>Début de l'étude (1^{er} patient inclus) : 21 juin 2012</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 4 mai 2018*</p> <p>*A noter que l'étude CONSIDER a été arrêtée prématurément en mai 2018 en raison de la difficulté d'inclusion faisant suite, selon le laboratoire, à la mise à disposition en Allemagne du canakinumab dans la maladie de Still de l'adulte (MSA).</p>
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 14 centres en Allemagne
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés de ≥ 18 ans et ≤ 75 ans, Avec une MSA confirmée (selon les critères de Yamaguchi) et active (DAS28¹⁰ $\geq 3,2$ à l'inclusion), Présentant ≥ 4 articulations douloureuses et ≥ 4 articulations gonflées à l'inclusion (sur les 28 articulations considérées pour le DAS28), En cas de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dose stable pendant au moins 2 semaines avant la randomisation, En cas de traitement par des glucocorticoïdes, dose stable ≤ 10 mg / jour de prednisolone (ou équivalent) pendant ≥ 1 semaine avant la randomisation, En cas de traitement par un csDMARD, dose stable pendant au moins 6 semaines avant la randomisation, En cas de traitement par un médicament biologique, période de wash-out avant la randomisation d'1 semaine pour l'anakinra, 2 semaines pour l'étanercept, 1 mois pour l'adalimumab, le tocilizumab SC et le certolizumab, 3 mois pour l'infliximab, le golimumab, l'abatacept IV et le tocilizumab IV, 9 mois pour le rituximab et 6 mois pour le canakinumab.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Traitement antérieur par des administrations répétées de canakinumab, Administration intra-articulaire ou IV de glucocorticoïdes dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou d'analgésiques opioïdes (sauf codéine et tramadol), Maladie inflammatoire chronique grave, Atteinte hépatique : ASAT, ALAT ou bilirubine sérique $> 3 \times \text{LSN}$, Atteinte rénale : concentration sérique de créatinine $> 1,5$ mg / dl, Résultats hématologiques anormaux : hémoglobine ≤ 9 g/dl, neutrophiles $\leq 2\ 500/\mu\text{l}$ et thrombocytes $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, Antécédents de cancer (à l'exception d'une tumeur de la peau, autre qu'un mélanome, traitée de façon curative ou d'un cancer du col de l'utérus traité in situ sans indication de récurrence au cours des 10 dernières années), Troubles cardiaques ou pulmonaires pertinents, Troubles neurologiques ou psychiatriques intercurrents sévères, Syndrome d'activation macrophagique (SAM) dans le cadre d'un traitement antérieur par un anti-IL-1 (ex : anakinra, rilonacept),
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre le déroulement des bras de traitement sur une échelle de temps allant de Week 1-4 à Week 40. Les points de mesure sont indiqués par des flèches bleues au-dessus de l'axe du temps : Week 1-4 (Screening), Week 0 (Baseline/randomization), Week 4, Week 8, Week 12 (Primary endpoint), Week 16, Week 20, Week 24 (Secondary endpoints), Week 28 (End of core study 1), et Week 40 (End of core study 2). Les bras de traitement sont représentés par des lignes horizontales. Le bras Canakinumab 4 mg/kg (max. 300 mg) sc Q4W est divisé en deux sous-bras : un bras fermé (sc Q4W) et un bras ouvert (sc Q4W (open)). Les critères de réponse à Week 12 sont indiqués : Nonresponder ($\Delta \text{DAS} \leq 1.2$ at Wk 12 safety follow up (no study drug)) et Responder ($\Delta \text{DAS} > 1.2$ at Wk 12). Une extension à long terme est indiquée à la fin de l'étude.</p>

⁹ csDMARD : *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* : Traitement de fond conventionnel.

¹⁰ Le DAS (*Disease Activity Score*) est un indice composite d'activité de la Polyarthrite Rhumatoïde élaboré par l'EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) et mesuré en fonction des douleurs de 53 sites articulaires et des synovites de 44 de ces mêmes articulations. Le score DAS28 est une simplification du DAS, plus rapide et facile à utiliser en pratique clinique courante. Il permet de mesurer l'activité de la maladie sur 28 sites articulaires. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, évaluation globale de la maladie par le patient sur EVA et vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure). A noter qu'un autre marqueur de l'inflammation peut être utilisé : la CRP (on parle alors de DAS28-CRP). Un score DAS28 (VS ou CRP) $> 5,1$ signifie une activité élevée de la maladie, un score DAS28 $\leq 3,2$ indique une faible activité de la maladie et un score DAS28 $< 2,6$ indique la rémission de la maladie. A noter qu'une variation du score d'1,2 point est considérée comme cliniquement pertinente. [Prevo ML, et al. *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 44-8.*]

	<p>L'étude comprenait une période de sélection de 4 semaines avec une 1^{ère} visite pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection étaient randomisés (semaine 0) et entraient dans une période de traitement en double aveugle avec des visites toutes les 4 semaines pour recevoir le canakinumab ou le placebo.</p> <p>Le traitement était administré en double aveugle pendant au moins 8 semaines soit 3 injections, à l'inclusion ainsi qu'aux semaines 4 (V3) et 8 (V4). Le critère de jugement principal était évalué à la semaine 12. A cette date :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients répondeurs (variation DAS28 > 1,2 points par rapport à l'inclusion), le traitement (canakinumab ou placebo) était poursuivi en double aveugle jusqu'à la semaine 20 soit 3 injections supplémentaires aux semaines 12 (V5), 16 (V6) et 20 (V7). - Pour les patients non répondeurs (variation DAS28 ≤ 1,2 par rapport à l'inclusion), le double aveugle pouvait être levé. Les patients non-répondeurs du groupe canakinumab arrêtaient le traitement et étaient suivis pour la tolérance jusqu'à la semaine 28 alors que les patients non-répondeurs du groupe placebo pouvaient recevoir le canakinumab en ouvert jusqu'à la semaine 20 soit 3 injections aux semaines 12 (V5), 16 (V6) et 20 (V7). <p>A la semaine 24 (date de la dernière évaluation des critères de jugement), les patients pouvaient entrer dans la phase d'extension à long terme (LTE) pour le suivi de la tolérance et recevoir le canakinumab en ouvert jusqu'à la semaine 40.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir le canakinumab ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée en fonction de traitements biologiques reçus (oui/non).</p>
Traitement étudié	<p>Groupe canakinumab : canakinumab 4 mg/kg (maximum 300 mg) administré en 2 injections sous-cutanées (SC) toutes les 4 semaines (Q4W)*</p> <p>Groupe placebo : placebo SC Q4W</p> <p>* <i>Les patients entrant dans la phase d'extension à long terme (LTE) pouvaient recevoir une dose réduite de canakinumab, à savoir 2 mg/kg toutes les 4 semaines, à condition de remplir les conditions de rémission, soit une DAS28 < 2,6 et une absence d'activité systémique (selon les critères de Yamaguchi) lors de deux visites consécutives.</i></p> <p><i>Si, selon l'investigateur, l'activité de la maladie du patient s'aggravait après la réduction de la dose de canakinumab, le patient revenait à une dose de canakinumab de 4 mg/kg toutes les 4 semaines.</i></p>
Traitements concomitants	<p>Les AINS et les corticoïdes oraux (≤ 10 mg / jour de prednisolone ou équivalent) étaient autorisés s'ils étaient pris à une dose stable pendant au moins 1 semaine avant l'inclusion. Ces traitements ne devaient pas, dans la mesure du possible, être modifiés pendant l'étude.</p> <p>Un traitement de fond conventionnel (csDMARD) était autorisé s'il était pris à dose stable depuis au moins 3 mois avant l'inclusion.</p> <p>Les traitements systémiques par corticoïdes à une dose de 10 mg/jour ou supérieure de prednisolone ou équivalent ainsi que les traitements biologiques (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6) n'étaient pas autorisés pendant l'étude</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients avec une réduction cliniquement pertinente de l'activité de la maladie à la semaine 12*.</p> <p>* <i>la réduction cliniquement pertinente de l'activité de la maladie était définie comme la réduction du score DAS28¹⁰ > 1,2 points par rapport à l'inclusion.</i></p>
Principaux critères de jugement secondaire d'efficacité non hiérarchisés	<p>Les critères de jugements secondaires ont été analysés aux semaines 4, 8 et 12 ainsi que lors des visites ultérieures.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activité de la maladie mesurée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Score DAS28¹⁰ (VS et CRP), ○ Nombre d'articulations douloureuses parmi 68, ○ Nombre d'articulations gonflées parmi 66, ○ Nombre d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées parmi 28, ○ Marqueurs biologiques inflammatoires (CRP et VS) ○ Taux de ferritine, ○ Nombre d'épisodes de fièvre ○ Evaluation de l'activité de la maladie par l'investigateur, ○ Evaluation de l'activité de la maladie par le patient, ○ Evaluation de la douleur par le patient ▪ Réponses ACR¹¹ et réponses EULAR selon la variation DAS28

¹¹ Le score ACR (*American College of Rheumatology*) est un score permettant l'évaluation de la réponse au traitement dans les maladies rhumatismales. Le score évalue 7 variables : nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 68 articulations, nombre d'articulations gonflées mesuré sur 66 articulations, marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP ou VS), évaluation de la douleur par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (EVA), évaluation par le patient de sa capacité fonctionnelle (indice HAQ-DI). Des réponses ACR 20/30/50/70/90/100 correspondent à des améliorations de 20, 30, 50, 70, 90 et 100 % sur les 2 premiers critères et sur 3 des 5 autres critères. [Felson DT et al. *American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism* 1995; 18: 727.]

	<ul style="list-style-type: none"> Proportion de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 \leq 3,2) ou une rémission clinique (DAS28 < 2,6) Qualité de vie et capacité fonctionnelle (scores HAQ-DI¹² et SF-36¹³)
Taille de l'échantillon	<p>En faisant l'hypothèse d'un pourcentage de patients répondeurs (DAS28 > 1,2 point) à la semaine 12 de 25 % dans le groupe placebo et de 67 % dans le groupe canakinumab¹⁴, 68 patients (34 par groupe) sont nécessaires pour montrer une différence statistiquement significative entre les groupes à l'aide d'un test de Fisher bilatéral avec une puissance de 90 % et au risque d'erreur alpha 5 %.</p> <p>Ce nombre de patients serait également suffisant dans le cas d'un taux de réponse au canakinumab d'au moins 70% et d'un taux de réponse au placebo s'élevant à 33%, pour démontrer une différence statistiquement significative avec une puissance de 80%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères du jugement secondaires) était prévue quand tous les patients devaient avoir été suivi pendant les 12 premières semaines (visite 5)</p> <p>Plusieurs analyses intermédiaires étaient prévues :</p> <ul style="list-style-type: none"> des analyses des critères de jugement secondaires aux semaine 4 et 8, une analyse intermédiaire du critère de jugement principal quand tous les patients devaient avoir terminé les 24 semaines de l'étude principale, une analyse intermédiaire de tolérance était prévue 1 an après la dernière visite du dernier patient lors de la phase d'extension à long terme. <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Population ITT : définie comme l'ensemble des patients inclus et randomisés dans l'étude sans violation aux critères d'inclusion (diagnostic de MSA et DAS28 \geq 3,2), selon le traitement attribué à la randomisation ; Population per protocol (PP) : définie comme l'ensemble des patients de la population ITT ayant réellement reçu le traitement attribué à la randomisation ; Population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose d'un traitement de l'étude (selon le traitement réellement reçu) <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>Toutes les analyses ont été réalisées sur la population ITT. Une analyse de sensibilité post-hoc a été réalisée sur la population PP suite à 2 violations majeures au protocole (patients du groupe placebo ayant reçu le canakinumab)</p> <p>Concernant le critère de jugement principal, un test exact de Fisher bilatéral a été utilisé pour comparer les taux de réponse au traitement (score DAS28) à la semaine 12 avec un risque d'erreur alpha bilatéral égal à 0,05.</p> <p>Concernant les critères de jugements secondaire d'efficacité, les critères binaires et à variable catégorielle ont été analysés à l'aide d'un test exact de Fischer bilatéral. Pour les critères à variable continue une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée après ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion (covariables).</p> <p>Des analyses en sous-groupe ont été réalisées en fonction du facteur de stratification (antécédent ou non de traitement biologique).</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u></p> <p>Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec un risque d'erreur alpha de 5 %.</p> <p>Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été réalisée concernant les critères de jugement d'efficacité secondaires, les analyses intermédiaires et les analyses en sous-groupe. Les résultats inhérents à ces analyses sont donc considérés comme exploratoires.</p>

¹² Le score HAQ-DI (*Stanford Health Assessment Questionnaire without Disability Index*) est un indice de mesure de la qualité de vie dérivé du score HAQ (plus long). Le score HAQ-DI évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions dans huit catégories fonctionnelles : s'habiller, se lever, manger, marcher, hygiène, atteindre, saisir et activités quotidiennes habituelles. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle. Un score de 0 à 1 signifie des difficultés légères à invalidité modérée, de 1 à 2 une invalidité modérée à sévère, et de 2 à 3 une invalidité sévère à très sévère. [Bruce B and Fries JF. *The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1: 20*]

¹³ L'échelle SF-36 (Short Form-36) est un auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie. Il est composé de 36 questions concernant 8 domaines : activité physique, limitations physiques, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres, santé psychique et limitations psychiques. Ces 8 dimensions sont regroupées en 2 composantes : la composante physique (*Physical Component Score, PCS*) et la composante mentale (*Mental Component Score, MCS*). Chaque domaine est mesuré sur une échelle de 0 à 100 (meilleur score). Une variation de 10 points est considérée comme cliniquement pertinente. [Ware J et al. *Development User's Manual for the SF-36v2® Health Survey. Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 2007*]

¹⁴ Le laboratoire précise qu'aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité du canakinumab en termes de score DAS28 chez des patients atteints de MSA et traités par canakinumab. Il cite néanmoins l'étude de *Laskari et al.* qui rapporte 84 % de rémission cliniques chez 25 patients atteints de MSA. Aucune justification n'est fournie quant au choix d'un pourcentage de 67 % de patients répondeurs.

8.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Pour rappel, l'étude a été arrêtée prématurément en raison de difficultés d'inclusion. Selon le calcul du nombre de sujets nécessaires, 68 patients auraient dû être inclus. Au total, seuls 41 patients ont été sélectionnés et 36 ont été inclus dans l'étude et randomisés, 19 dans le groupe canakinumab et 17 dans le groupe placebo.

Un patient du groupe canakinumab ayant été inclus à tort (mauvais diagnostic), la population ITT était constituée de 35 patients, 18 dans le groupe canakinumab et 17 dans le groupe placebo.

Le diagramme de flux ci-dessous présente la répartition des patients dans l'étude CONSIDER.

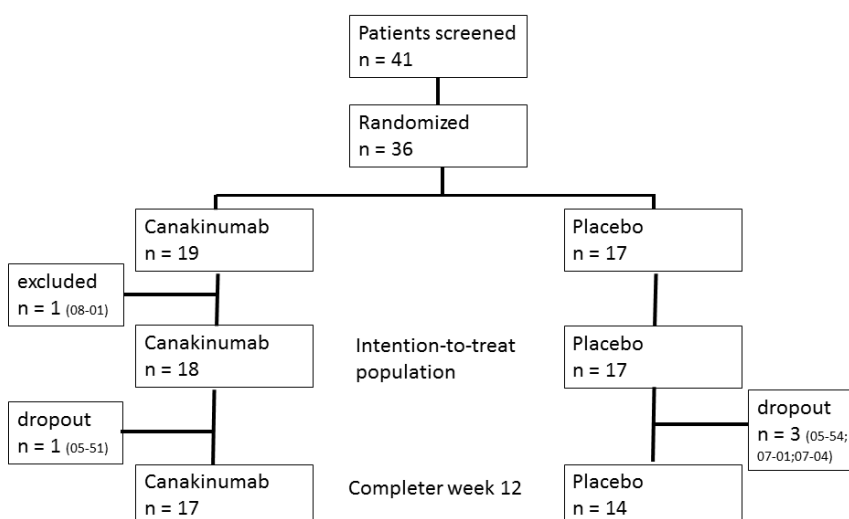


Figure 1. Diagramme de flux des patients (étude CONSIDER)

A noter que la population de patients ayant terminé les 12 premières semaines de traitement était constituée de 31 patients, 17 dans le groupe canakinumab et 14 dans le groupe placebo. Un patient du groupe canakinumab a arrêté l'étude en raison d'une hépatotoxicité grave ayant entraîné une hospitalisation à la semaine 8 et 3 patients du groupe placebo (qui avaient préalablement reçu de l'anakinra) ont été exclus de l'étude par les investigateurs dans les 10 jours suivant l'inclusion sans raison rapportée.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude CONSIDER sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (étude CONSIDER ; population ITT)

Caractéristiques	Groupe anakinra (N = 18)	Groupe placebo (N = 17)
Age, ans		
Moyenne (ET ; min-max)	41,06 (13,2 ; 22-62)	40,53 (13,2 ; 24-70)
Sexe, n (%)		
Femmes	10 (55,6)	13 (76,5)
Délai depuis le diagnostic (années)		
Médiane (min-max)	2,6 (0,1-22)	1,6 (0-14,3)
< 1 an – n (%)	6 (33,3)	8 (47,1)
≥ 1 à < 5 ans – n (%)	8 (44,4)	5 (29,4)
≥ 5 ans – n (%)	4 (22,2)	4 (23,5)
Principaux symptômes		
Nombre d'articulations douloureuses		
TJC28 - Moyenne (ET)	6,94 (4,4)	7,29 (5,2)
TJC68 – Médiane (IQR)	7,5 (5-11)	6 (5-11)
Nombre d'articulations gonflées		

SJC28 – Moyenne (ET)	5,22 (1,5)	6,65 (4,7)
SJC66 – Médiane (IQR)	5 (5-6)	6 (4-8)
Nombre d'articulations avec limitation de mouvement Moyenne (ET)	4,94 (3,7)	6,29 (3,8)
Fièvre Oui - n (%)	9 (50)	8 (47,1)
Marqueurs biologiques de l'inflammation		
VS (mm/h) – médiane (IQR)	44 (28-70)	50 (17,5-63)
CRP (mg/L) – médiane (IQR)	40,4 (20,5-85,8)	38 (9,4-101,2)
Ferritine (ng/ml) – médiane (IQR)	448 (220-772)	173,4 (60-664)
DAS28		
DAS28 (VS) – Moyenne (ET)	5,52 (1)	5,54 (1,1)
DAS28 (CRP) – moyenne (ET)	5,25 (0,9)	5,27 (1,1)
Evaluation de l'activité de la maladie (EVA)		
Activité globale évaluée par le médecin – moyenne (ET)	5,5 (1,5)	6 (2,1)
Activité globale auto-évaluée par le patient – moyenne (ET)	6,89 (2,5)	6,53 (2,5)
Douleur articulaire auto-évaluée par le patient – moyenne (ET)	6,61 (2,6)	6,35 (2,7)
Score HAQ-DI		
Moyenne (ET)	1,31 (0,6)	1,29 (0,8)
Score SF36		
PCS – moyenne (ET)	29,39 (9,1)	28,73 (8,2)
MCS – moyenne (ET)	37,8 (9,1)	46,31 (13,7)
Antécédents de traitements – n (%)		
Traitement de fond biologique	13 (72,2)	13 (76,5)
Anakinra	12 (66,7)	13 (76,5)
Canakinumab	0	1 (5,9)
Anti-TNF	6 (33,3)	6 (35,3)
Tocilizumab	4 (22,2)	2 (11,8)

ET : écart-type ; IQR : intervalle interquartile ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : C-réactive protéine ; TJC : *tender joint count* (nombre d'articulations douloureuses) ; SJC : *swallow joint count* (nombre d'articulation gonflées) ; DAS : *Disease activity score* ; PCS : *physical component score* ; MCS : *mental component score* ; HAQ-DI : *Health Assessment Questionnaire without Disability Index* ; SF-36 : *Short Form (36) Health Survey* ; EVA : échelle visuelle analogique.

► Critère de jugement principal : Réduction du score DAS28 > 1,2 à la semaine 12

A la date de l'analyse principale, quand tous les patients avaient terminé les 12 premières semaines de l'étude, la proportion de patients avec une réduction cliniquement significative de l'activité de la maladie à la semaine 12, soit une réduction du score DAS28 (VS) > 1,2 points, était de 12/18 dans le groupe canakinumab et de 7/17 dans le groupe placebo, p = NS.

➤ Analyse en sous-groupe

Une analyse en sous-groupe a été réalisée selon le facteur de stratification à la randomisation (précédent traitement par bDMARD : oui/non).

Ces résultats sont exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, considérant le très faible nombre de patients dans chaque sous-groupe et la non-significativité de l'analyse principale. A titre indicatif, chez les patients naïfs de bDMARD la proportion de patients ayant une réduction cliniquement significative de la maladie à S12 a été de 3/5 patients avec le canakinumab vs 1/4 avec le placebo. Chez les patients ayant précédemment reçu un bDMARD elle était respectivement de 9/13 vs 6/13 patients.

➤ Analyse de sensibilité post-hoc

Suite à la mise en évidence de deux violations majeures au protocole (patients du groupe placebo ayant reçu le canakinumab), une analyse de sensibilité non prévue au protocole a été réalisée sur la population per protocole (PP) définie comme l'ensemble des patients de la population ITT ayant réellement reçu le traitement attribué à la randomisation. Celle-ci était constituée pour rappel de 18 patients dans le groupe canakinumab et de 15 patients dans le groupe placebo.

Ces résultats sont exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests et considérant le caractère post-hoc de l'analyse.

Les résultats de cette analyse rapportent un nombre de réponders dans le groupe placebo de 5/15 patients après avoir exclu les 2 patients ayant reçu du canakinumab à tort.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests et compte tenu du résultat négatif sur le critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité sont considérés comme exploratoires et présentés dans le tableau ci-dessous à titre descriptif.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (étude CONSIDER ; population ITT ; analyse principale)

Critères de jugement secondaires exploratoires	Groupe canakinumab (N = 18)	Groupe placebo (N = 17)
Réponses ACR		
<u>ACR20</u>		
N (%)	11 (61,1)	7 (41,1)
Différence [IC _{95%}]	19,9 [-15 ; 51,3]	
<u>ACR30</u>		
N (%)	11 (61,1)	7 (41,2)
Différence [IC _{95%}]	31,7 [-2,9 ; 61,8]	
<u>ACR50</u>		
N (%)	9 (50)	3 (17,6)
Différence [IC _{95%}]	32,4 [-0,7 ; 60,5]	
<u>ACR70</u>		
N (%)	5 (27,8)	2 (11,8)
Différence [IC _{95%}]	16 [-12,6 ; 43,4]	
<u>ACR90</u>		
N (%)	2 (11,1)	1 (5,9)
Différence [IC _{95%}]	5,2 [-18,8 ; 29,2]	
Réponses EULAR		
<u>DAS28(VS)</u>		
N (%)	14 (77,8)	9 (52,9)
Bonne réponse	6 (33,3)	4 (23,5)
Réponse modérée	8 (44,4)	5 (29,4)
Différence [IC _{95%}]	24,8 [-8 ; 54,2]	
<u>DAS28(CRP)</u>		
N (%)	13 (72,2)	8 (47,1)
Bonne réponse	9 (50,0)	4 (23,5)
Réponse modérée	4 (22,2)	4 (23,5)
Différence [IC _{95%}]	25,2 [-9,1 ; 55,1]	
Activité de la maladie*		
<u>DAS28(VS)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	5,52 (1)	5,54 (1,1)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,1 [2,5 ; 3,7]	4,72 [4,1 ; 5,4]
<u>DAS28(CRP)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	5,25 (0,9)	5,27 (1,1)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,32 [2,8 ; 3,8]	4,5 [3,9 ; 5,1]
<u>Evaluation globale par l'investigateur (EVA)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	5,5 (1,5)	6 (2,1)
MMC à S12 [IC _{95%}]	2,99 [1,9 ; 4]	4,19 [3,1 ; 5,3]
<u>Evaluation globale par le patient (EVA)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	6,89 (2,5)	6,53 (2,5)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,5 [2,4 ; 4,6]	5,34 [4,1 ; 6,5]
<u>Evaluation de la douleur par le patient (EVA)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	6,61 (2,6)	6,35 (2,7)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,65 [2,5 ; 4,8]	4,49 [3,3 ; 5,7]
<u>VS (mm/h)</u>		
Médiane à l'inclusion (IQR)	44 (28-70)	50 (17,5-63)
MMC à S12 [IC _{95%}]	16,33 [8 ; 24,7]	31,21 [22,1 ; 40,3]
<u>CRP (mg/L)</u>		
Médiane à l'inclusion (IQR)	40,4 (20,5-85,8)	38 (9,4-101,2)
MMC à S12 [IC _{95%}]	19,21 [6,3 ; 32,1]	32,15 [18 ; 46,3]
<u>Ferritine (ng/mL)</u>		
Médiane à l'inclusion (IQR)	448 (220-772)	173,4 (60-664)
MMC à S12 [IC _{95%}]	466,9 [16 ; 918]	634,71 [170 ; 1099]
<u>28 TJC (n)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	6,94 (4,4)	7,29 (5,2)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,62 [2,3 ; 5]	5,19 [3,7 ; 6,7]
<u>28 SJC (n)</u>		
Moyenne à l'inclusion (ET)	5,22 (1,5)	6,65 (4,7)

MMC à S12 [IC _{95%}]	2,93 [1,6 ; 4,3]	4,28 [2,8 ; 5,8]
68 TJC (n)		
Médiane à l'inclusion (IQR)	7,5 (5-11)	6 (5-11)
MMC à S12 [IC _{95%}]	5,42 [3,2 ; 7,7]	6,73 [4,4 ; 9,1]
66 SJC (n)		
Médiane à l'inclusion (IQR)	5 (5-6)	6 (4-8)
MMC à S12 [IC _{95%}]	3,49 [2 ; 5]	4,19 [2,6 – 5,7]
Autres		
<u>Réduction du score DAS28(CRP) > 1,2 à S12</u>		
N (%)	12 (66,7)	7 (41,2)
Différence [IC _{95%}]	25,5 [-10,3 ; 55,9]	
<u>Faible activité de la maladie (score DAS28 ≤ 3,2)</u>		
DAS28(VS)		
N (%)	6 (33,3)	5 (29,4)
Différence [IC _{95%}]	3,9 [-27,7 ; 35]	
DAS28 (CRP)		
N (%)	9 (50)	4 (23,5)
Différence [IC _{95%}]	26,5 [-6,6 ; 56]	
<u>Rémission (score DAS28 < 2,6)</u>		
DAS28(VS)		
N (%)	6 (33,3)	2 (11,8)
Différence [IC _{95%}]	21,6 [-8,1 ; 49,9]	
DAS28(CRP)		
N (%)	7 (38,9)	2 (11,8)
Différence [IC _{95%}]	27,1 [-4,6 ; 54,6]	

ACR : American College of rheumatology ; EULAR : *EUropean League Against Rheumatism* ; ET : écart-type ; IQR : intervalle interquartile ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : C-réactive protéine ; TJC : *tender joint count* (nombre d'articulations douloureuses) ; SJC : *swallow joint count* (nombre d'articulation gonflées) ; DAS : *Disease activity score* ; PCS : *physical component score* ; MCS : *mental component score* ; HAQ-DI : *Health Assessment Questionnaire without Disability Index* ; SF-36 : *Short Form (36) Health Survey* ; EVA : échelle visuelle analogique ; MMC : moyenne des moindres carrés (ANCOVA)

* le nombre de patient avec des données pour les critères de jugement d'évaluation de l'activité de la maladie était de 17 dans le groupe canakinumab et de 14 dans le groupe placebo

A noter que les résultats concernant la réponse ACR100 et le nombre d'épisodes de fièvres (critère de jugement secondaires) ne sont pas connus.

► Résultats à 24 semaines

Pour rappel, à la semaine 12, les patients répondeurs (c'est-à-dire avec une variation DAS28 > 1,2 points par rapport à l'inclusion), poursuivaient le traitement (canakinumab ou placebo) en double aveugle jusqu'à la semaine 20 (soit 3 injections supplémentaires aux semaines 12, 16 et 20). Pour les patients non répondeurs, l'aveugle était levé et ceux qui recevaient le placebo pouvaient switcher vers le canakinumab en ouvert jusqu'à la semaine 20. Une dernière évaluation des critères de jugement d'efficacité a donc eu lieu à la semaine 24 chez les patients toujours sous traitement. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats de cette analyse sont exploratoires et présentés à titre descriptif.

Parmi les 17 patients du groupe canakinumab ayant terminé les 12 premières semaines de traitement, 12 patients ont répondu au traitement et l'ont poursuivi en double aveugle jusqu'à la semaine 24. A cette date :

- le score moyen DAS28(VS) était de 2,6 (5,2 à l'inclusion et 2,5 à la semaine 12),
- la VS était à 21,5 mm/h (39 à l'inclusion et 14,4 mm/h à la semaine 12),
- la CRP moyenne était à 20,6 mg/L (58,7 à l'inclusion et 13 mg/L à S12),
- Le nombre moyen d'articulations douloureuses et gonflées (28 TJC et 28 SJC) étaient de 0,9 et 1 (respectivement 5,7 et 5,1 à l'inclusion et 0,9 et 0,8 à S12),
- les scores moyens d'évaluations globales de la maladie par le médecin et les patients (EVA) étaient de 1,5 et 2,6 (respectivement de 5,4 et 6,5 à l'inclusion et de 1,6 et 2,2 à S12),
- le pourcentage moyen de patients avec de la fièvre (EVA) était de 16,7 % (41,7 % à l'inclusion et 8,3 % à S12).

Parmi les 14 patients du groupe placebo ayant terminé les 12 premières semaines de traitement, 7 patients n'ont pas répondu et ont reçu le canakinumab en ouvert jusqu'à la semaine 24. A cette date :

- le score moyen DAS28(VS) était de 2,97 (5,2 à l'inclusion et 4,9 à la semaine 12)

- la VS moyenne était à 17,86 mm/h (23 à l'inclusion et 26 à la semaine 12)
- la CRP moyenne était de 21,8 mg/L (36 à l'inclusion et 43 à la semaine 12)
- le nombre moyen d'articulations douloureuses et gonflées (28 TJC et 28 SJC) étaient respectivement de 1,14 et 4,29 (7,7 et 8,4 à l'inclusion et 6,9 et 7,3 à la semaine 12)
- les scores moyens d'évaluations globales de la maladie par le médecin et le patient (EVA) étaient de 2,88 et 2,86 (5,6 à l'inclusion et respectivement 5,3 et 4,9 à la semaine 12)
- le score moyen de douleur évaluée par le patient (EVA) était de 2,29 (5,6 à l'inclusion et 4,6 à la semaine 12).

► Phase d'extension à long terme

A titre informatif, seuls 7 patients (4 patients répondeurs du groupe canakinumab et 3 patients répondeurs du groupe placebo) ont été suivis dans la phase d'extension à long terme de l'étude. En raison de l'arrêt prématuré de celle-ci, seul 3 patients a atteint les 18 mois de suivi et un patient a été suivi pendant 27 mois.

► Autres

Les médicaments concomitants les plus couramment utilisés étaient la prednisolone dans plus de la moitié des cas, suivie de l'ibuprofène et du méthotrexate pour environ un tiers des patients. L'utilisation concomitante de ces médicaments était similaire entre le groupe canakinumab et le groupe placebo.

8.1.2 Analyse combinée par groupe d'âge des patients inclus dans les études ayant évalué le canakinumab dans l'AJIs¹⁵

A la date de la demande d'extension d'indication d'ILARIS (canakinumab) dans la MSA, l'étude CONSIDER était toujours en cours. Afin de soutenir sa demande d'AMM, le laboratoire a donc réalisé une analyse combinée par groupes d'âge des patients pédiatriques atteints d'AJIs ayant été inclus dans les études clinique du médicament dans cette indication. L'objectif était de comparer les résultats obtenus avec le canakinumab chez les jeunes adultes (16 à 19 ans) par rapport aux groupes d'âges des enfants (2–11 ans) et des adolescents (12-15 ans) et de démontrer que l'efficacité et la tolérance étaient similaires.

Considérant que le diagnostic de la MSA débute à l'âge de 16 ans et selon le continuum clinique et physiopathologique supposé entre les patients atteints de MSA et d'AJIs, le laboratoire a donc fait l'hypothèse d'une extrapolation des résultats obtenus chez les jeunes adultes atteints d'AJIs aux patients adultes atteints de MSA.

Cette analyse ayant été prise en compte par l'EMA pour l'octroi de l'AMM en août 2016, et compte tenu de la faiblesse des données disponibles chez les adultes atteints de MSA en raison de l'arrêt prématuré de l'étude CONSIDER, la méthode et les résultats sont décrits ci-dessous.

8.1.2.1 Méthode

Cette analyse combinée rétrospective a évalué l'efficacité et la tolérance du canakinumab jusqu'à 12 semaines chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs ayant participé aux études cliniques du canakinumab dans cette indication (études A2203, G2305, G2301 et G2301E1).

Les patients ont été séparés en sous-groupes d'âge, les jeunes adultes (16 à 19 ans), les adolescents (12-15 ans) et les enfants (2-11 ans). Il est à noter que ces sous-groupes n'ont pas été établis en fonction de l'âge au diagnostic (tous les patients avaient < 16 ans conformément aux critères diagnostiques de l'AJIs) mais de l'âge d'inclusion dans l'étude et du traitement par canakinumab.

L'analyse de l'efficacité a inclus tous les patients naïfs de canakinumab à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de canakinumab administré par voie SC à la dose de 4 mg/kg toutes les 4 semaines dans les études G2305, G2301 ou G2301E1 (cohorte 2). Les principaux critères de jugement d'efficacité étaient les réponses ACR30/50/70/90/100 pédiatriques adaptées et AJI ACR30/50/70/90/100 aux jours 15, 29, 57 et 85, (ainsi que les différents critères composant ces réponses (nombre d'articulations actives et avec limitation de mouvement, évaluation globale de

¹⁵ Feist E. et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. Clin Exp Rheumatol. 2018 ; 36 : 668-675.

l'activité de la maladie par le médecin, évaluation globale du bien-être général du patient par le parent ou le patient, score CHAQ¹⁶) ainsi que le nombre de patients avec une maladie inactive aux jours 15, 29, 57 et 85, une absence de fièvre ($\leq 38^{\circ}\text{C}$) due à l'AJs et le DAS-28(CRP) aux jours 15 et 85. L'analyse de la tolérance du canakinumab a été menée chez l'ensemble des patients inclus dans les études A2203, G2305, G2301 et G2301E1 (cohortes 1 et 2) et ayant reçu au moins une dose de canakinumab.

A noter qu'il s'agissait d'analyses combinées individuelles puisque des patients ont été inclus dans plusieurs études. Seules les données des patients traités dans les groupes canakinumab ont été utilisées. Les données des patients des groupes placebo n'ont pas été utilisées et aucune comparaison à ces patients n'a été effectuée en fonction des sous-groupes. Aucun test statistique n'a été prévu au protocole.

8.1.2.2 Résultats

Il est à noter que les résultats de cette analyse combinée en sous-groupe sont exploratoires. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats compte tenu :

- du caractère rétrospectif de l'analyse,
- de l'absence d'hypothèse et de tests statistiques,
- du nombre limité de patients dans le sous-groupe de patients de 16 à 19 ans,
- de l'absence de prise en compte des résultats du groupe placebo
- et de l'absence de recherche de la littérature préalable.

► Effectifs

Au total, 301 patients ayant reçu le canakinumab dans les études G2305, G2301 et/ou G2301E1 ont été analysés. La répartition en fonction des différents sous-groupes d'âge est la suivante :

- 216 enfants (2 - 11 ans),
- 56 adolescents (12 - 15 ans),
- 29 jeunes adultes (16 – 19 ans).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients analysés sont présentées par sous-groupe d'âge dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (analyse combinée par sous-groupe d'âge des études G2305, G2301 et/ou G2301E1)

Caractéristiques	1 – 11 ans (N = 216)	12 – 15 ans (N = 56)	16 - 19 ans (N = 29)
Age, ans			
Moyenne (ET)	6,3 (2,71)	13,3 (1,18)	17,1 (0,95)
Sexe, n (%)			
Femmes	125 (57,9)	34 (60,7)	16 (55,2)
Ethnie, n (%)			
Caucasien	190 (88,0)	46 (82,1)	26 (89,7)
Asiatique	3 (1,4)	2 (3,6)	1 (3,4)
Afro-américain	5 (2,3)	5 (8,9)	1 (3,4)
Autre	18 (8,3)	3 (5,4)	1 (3,4)
Durée de la maladie, n (%)			
≤ 6 mois	48 (22,2)	6 (10,7)	1 (3,4)
> 6 mois - < 4 ans	119 (55,1)	23 (44,1)	8 (27,6)
≥ 4 ans	49 (22,7)	27 (48,2)	20 (69,0)
Délai entre le diagnostic d'AJs et l'inclusion, jours			
Moyen (ET)	922,2 (875,47)	1708,9 (1468,92)	2615,4 (1824,59)
Signes de maladie systémique dans les 6 mois suivant le diagnostic, n (%)			
Oui	173 (80,1)	42 (75,0)	28 (96,6)
Atteinte polyarticulaire, n (%)			
Dans les 6 mois suivant le diagnostic	154 (71,3)	41 (73,2)	23 (79,3)

¹⁶ Le CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) est un questionnaire de qualité de vie dérivé du score HAQ et permettant d'évaluer (ou d'auto-évaluer) spécifiquement l'invalidité des patients pédiatriques (1-19 ans) dans les activités quotidiennes et l'inconfort. L'échelle permet de calculer un score variant de 0 à 3. Plus le score est faible meilleure est la qualité de vie. Une amélioration de $-0,188$ est considérée comme cliniquement pertinente. [Singh G, et al. *Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994 Dec;37(12):1761-9]*

Après les 6 premiers mois suivant le diagnostic	159 (73,6)	41 (73,2)	27 (93,1)
CRP, mg/L			
Moyenne (ET)	164,54 (137,217)	190,06 (170,271)	143,83 (154,389)
Evaluation visuelle (EVA) de l'activité de la maladie par le médecin, mm			
Moyenne (ET)	62,1 (20,94)	61,5 (21,05)	64,4 (17,82)
Evaluation visuelle (EVA) du bien être global par le patient/parent, mm			
Moyenne (ET)	56,1 (27,69)	56,3 (24,85)	57,4 (27,2)
Nombre d'articulations actives			
Moyenne (ET)	13,0 (12,85)	13,8 (13,07)	12,5 (14,56)
Nombre d'articulations avec limitation de mouvement			
Moyenne (ET)	12,2 (13,02)	13,0 (13,34)	12,0 (15,26)
Score d'invalidité du CHAQ			
Médiane (min-max)	1,63 (0-3,0)	1,75 (0 – 3,0)	1,63 (0 – 2,8)
Score DAS28-CRP			
Médiane (min-max)	5,220 (1,52 – 8,71)	5,310 (2,80-8,84)	5,135 (7,76 – 8,17)
Fièvre intermittente liée à l'AJIs, n (%)			
Présence	168 (77,8)	44 (78,6)	25 (86,2)
Traitements à l'inclusion, n (%)			
AINS	121 (56,0)	30 (53,6)	12 (41,4)
Corticoïdes	146 (67,6)	35 (62,5)	18 (62,1)
Méthotrexate	116 (53,7)	34 (60,7)	17 (58,6)
Antécédents de traitements, n (%)			
Anakinra	88 (40,7)	26 (46,4)	15 (51,7)
Tocilizumab	28 (13,0)	9 (16,1)	4 (13,8)
Etanercept	55 (25,5)	21 (37,5)	7 (24,1)
Abatacept	1 (0,5)	0	0
Adalimumab	9 (4,2)	5 (8,9)	6 (20,7)

ET : écart-type ; EVA : échelle visuelle analogique ; CHAQ : *Childhood Health Assessment Questionnaire* ; AJIs : arthrite juvénile idiopathique systémique ; CRP : protéine C-réactive ; DAS28 : *Disease activity score* (28 articulations).

► Réponses ACR 30/50/70/90/100

Pour rappel, les réponses ACR pédiatriques adaptées ainsi que les réponses ACR AJI ont été relevées au jours 15, 29, 57 et 85 de chaque étude.

Les résultats présentés ci-dessous représentent les réponses ACR pédiatriques adaptées à J15 et J85.

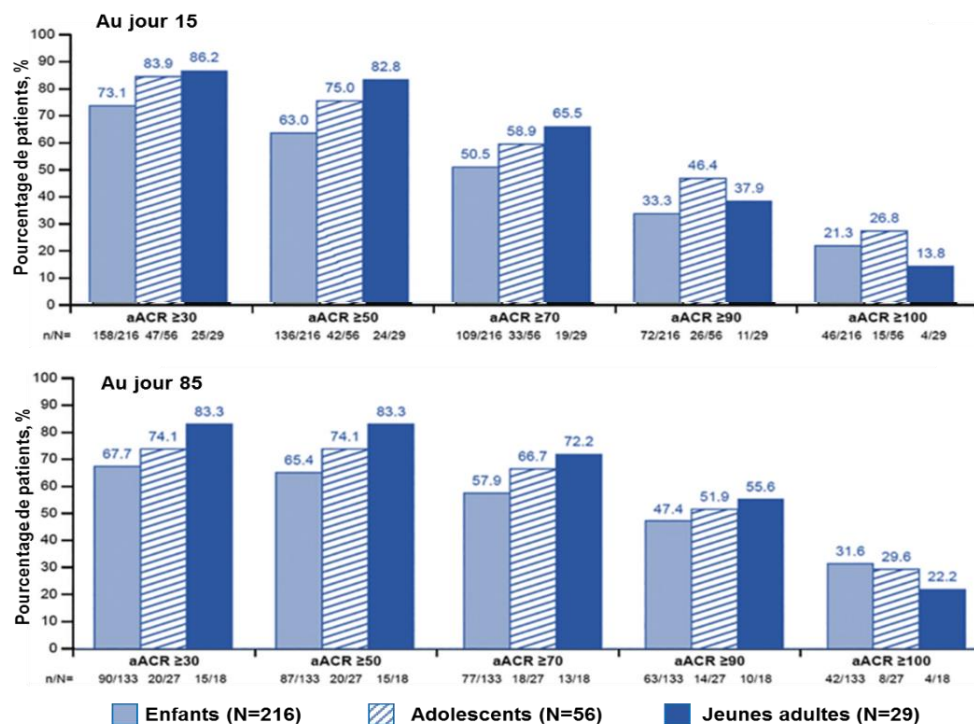


Figure 2. Réponses ACR pédiatriques adaptées aux jours 15 et 85 selon les groupes d'âge (analyse combinée par sous-groupes d'âge des études G2305, G2301 et/ou G2301E1)

► Critères composant les réponses ACR

Les résultats à J15 et J85 inhérents aux variables composant les score ACR sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pour rappel, ces variables étaient identiques entre les sous-groupes à l'inclusion (cf. tableau 1 des caractéristiques des patients à l'inclusion) hormis pour la CRP qui semblait plus basse dans le sous-groupe 16-19 ans (143,83 vs 164,54 et 190,06 mg/L).

Tableau 4. Résultats inhérents aux variables des réponses ACR à J15 et J85 (analyse combinée par sous-groupes d'âge des études G2305, G2301 et/ou G2301E1)

	J15			J85		
	2- 11 ans (N = 216)	12-15 ans (N = 56)	16-19 ans (N = 29)	2- 11 ans (N = 216)	12-15 ans (N = 56)	16-19 ans (N = 29)
Nombre d'articulations actives						
N	211	54	28	100	20	16
Médiane (min-max)	2,0 (0-59)	1,5 (0-43)	1,0 (0-53)	0,0 (0-40)	0,0 (0-12)	0,5 (0-23)
Nombre d'articulations avec limitation de mouvement						
N	211	54	28	100	20	16
Médiane (min-max)	2,0 (0-65)	2,0 (0-43)	1,5 (0-55)	1,0 (0-67)	1,0 (0-33)	1,0 (0-55)
CRP, mg/l						
N	211	55	26	168	45	23
Médiane (min-max)	12,0 (0-633,3)	10,0 (0-436,7)	4,5 (0,6-182,2)	9,7 (0-386,7)	8,4 (0-458,3)	7,8 (0,8-110,6)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA, mm)						
N	210	55	28	100	20	16
Médiane (min-max)	18,0 (0 -100)	10,0 (0-97)	12,0 (0-76)	2,5 (0-100)	3,0 (0-47)	3,5 (0-72)
Evaluation globale du bien-être général du patient (EVA, mm)						
N	209	54	27	99	20	16
Médiane (min-max)	20,0 (0-100)	17,0 (0-89)	10,0 (0-89)	5,0 (0-98)	2,0 (0-95)	6,5 (0-80)
Absence de fièvre						
N	211	55	28	169	48	25
n (%)	181 (85,8)	53 (96,4)	27 (96,4)	164 (97,0)	47 (97,9)	25 (100)

EVA : échelle visuelle analogique ; CRP : protéine C-réactive.

► Score DAS28-CRP

Pour rappel, le score DAS28-CRP était comparable entre les groupes à l'inclusion, 5,135 (min-max : 7,76 – 8,17) dans le sous-groupe des 16-19 ans, 5,220 (min-max : 1,52 – 8,71) dans le sous-groupe 2-11 ans et 5,310 (min-max : 2,80-8,84) dans le sous-groupe 12-15 ans.

A J15 et J85, ce score était de 2,420 (min-max : 1,25 – 7,49) et 2,080 (min-max : 1,37 – 5,79) respectivement dans le sous-groupe de patients âgés de 16 à 19 ans. Les variations par rapport à l'inclusion semblaient comparables entre les groupes.

► Proportion de patients avec une maladie inactive

Pour rappel, une maladie était considérée comme inactive en l'absence d'arthrite, de fièvre, d'éruption cutanée, d'atteinte des séreuses, de splénomégalie, d'hépatomégalie et d'adénopathie généralisée liée à la maladie, ainsi qu'avec une VS ou CRP normale et d'un score d'évaluation globale par le médecin en faveur d'une absence d'activité de la maladie

A J15 les proportions de patients avec une maladie inactive étaient de :

- 18,5 % dans le sous-groupe de patients 2-11 ans
- 32,1 % dans le sous-groupe de patients 12-15 ans
- 20,7 % dans le sous-groupe de patients 16-19 ans

A J85, cette proportion semblait plus élevée dans le sous-groupe 16-19 ans :

- 24,1 % dans le sous-groupe de patients 2-11 ans
- 37,0 % dans le sous-groupe de patients 12-15 ans
- 44,4 % dans le sous-groupe de patients 16-19 ans

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude CONSIDER par l'intermédiaire du score fonctionnel HAQ-DI¹² et du score de qualité de vie SF-36¹³ ainsi que dans les études ayant évalué l'efficacité du canakinumab dans l'AJIs par l'intermédiaire du score d'invalidité CHAQ.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats compte tenu notamment :

- du caractère exploratoire de l'analyse combinée en sous-groupe,
- de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples et du résultat négatif sur le critère principal de jugement dans l'étude CONSIDER.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Analyse combinée par groupe d'âge des patients inclus dans les études ayant évalué le canakinumab dans l'AJIs

Au total, 324 patients ayant reçu au moins une dose de canakinumab ont été inclus dans cette analyse combinée pour l'évaluation de la tolérance dont :

- 230 enfants (2-11 ans)
- 60 adolescents (12-15 ans)
- 31 jeunes adultes (16-19 ans).

Au total, les patients des 3 groupes ont reçu respectivement 27,5, 21,8 et 30,3 doses en moyenne.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable était comparable entre les groupes, 86,7 % dans le groupe 2-11 ans, 88,3 % dans le groupe 12-15 ans et 87,1 % dans le groupe 16 – 19 ans.

Parmi les plus fréquents on note des infections (rhinopharyngites, rhinites et infections des voies respiratoires supérieures), des troubles gastrointestinaux (douleurs abdominales, diarrhées et nausées) et des arthralgies. Les infections (rhinites, rhinopharyngites et infections respiratoires, sinusite et folliculite) ainsi que les douleurs abdominales et les nausées semblaient plus fréquentes dans le groupe des jeunes adultes (16-19 ans) par rapport aux autres groupes.

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier on note principalement des thrombopénies et des neutropénies, plus fréquentes dans le sous-groupe des enfants ainsi que des élévations des transaminases et hépatites, des infections opportunistes et des syndromes d'activation macrophagiques (SAM).

Concernant plus particulièrement les atteintes hépatiques, des élévations des transaminases et/ou de la bilirubine considérées comme liées au traitement par l'investigateur ont été rapportées chez 15 % (n=35) des enfants, 16,7 % (n=10) des adolescents et 29,0 % (n=9) des jeunes adultes.

Au total, 13 enfants (2-11 ans), 7 adolescents (12-15 ans) et 3 jeunes adultes (16-19 ans) ont eu un SAM au cours du traitement. Tous ces événements ont été considérés comme graves ;

La fréquence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement semblait plus élevée chez les patients les plus âgés (19,4 % vs 11,2 % [2-11 ans] et 16,7 % [12-15 ans]). Les deux EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe 16-19 ans étaient une exacerbation de l'AJIs (n=4) et un SAM (n=2).

A contrario, la fréquence des événements indésirables graves semblait moins élevée dans ce sous-groupe (29,0 % vs 34,8 % [2-11 ans] et 41,7 % [12-15 ans]). Les plus fréquents dans le groupe 16-19 ans étaient des exacerbation d'AJIs (n=4 patients) et des SAM (n=3 patients).

Au total, 2 décès ont été rapportés, un patient de 13 ans décédé en raison d'une hypertension pulmonaire associée à un SAM, possiblement liée au canakinumab ainsi qu'un patient de l'étude d'extension G2301E1 décédé 3 mois après l'arrêt du traitement du fait de la progression de la maladie et non relié au traitement.

Concernant l'immunogénicité, 3,4 % des patients testés (11/319) avaient des anticorps à l'inclusion (aucun dans le groupe 16-19 ans) et 1,6 % des patients testés (5/319) avaient des anticorps après l'inclusion (dont 1 dans le groupe 16-19 ans).

8.3.1.2 Etude GDE01T (CONSIDER)

Durant la période en double aveugle, l'exposition au traitement était de 15,3 patient-année chez les patients du groupe canakinumab (18 patients randomisés dans le groupe canakinumab, 2 patients randomisés dans le groupe placebo et ayant reçu du canakinumab et 7 patients du groupe placebo non répondeur à la semaine 12 et ayant reçu le canakinumab en ouvert) et de 4,9 patient-année chez les 17 patients du groupe placebo.

Au total, 127 événements indésirables (EI) non graves ont été rapportés durant cette période dont :

- 98 EI dont 4 EI graves (EIG) dans le groupe canakinumab,
- 29 EI dont 5 EIG dans le groupe placebo.

Parmi les EI les plus fréquents (rapportés) chez plus de 2 patients on note dans le groupe canakinumab, des chutes (n=3), des syndromes grippaux (n=3), des nausées (n=2), des rhinopharyngites (n=8) et des arthralgies (n=7). Dans le groupe placebo il s'agissait de céphalées (n=4) et de rhinopharyngites (n=3).

Les 4 EI graves rapportés dans le groupe canakinumab étaient une hépatotoxicité ayant entraîné une hospitalisation et la sortie de l'étude, un syndrome douloureux fémoro-patellaire, une hypotonie considérée comme sévère par l'investigateur et une thrombose veineuse profonde.

Dans le groupe placebo on note une douleur abdominale, une cholécystite aigüe et 2 fractures.

Aucun syndrome d'activation des macrophages, réaction anaphylactique, EI inattendu ou décès n'ont été signalés.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La spécialité ILARIS (canakinumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 12.0 du 28 novembre 2018) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections- Infections opportunistes- Troubles hépatiques induits par médicament (lésions hépatiques, augmentation des transaminases et de la bilirubine)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeur maligne- Toxicité combinée des immunosuppresseurs avec le canakinumab- Syndrome d'activation macrophagique- Interactions avec les vaccins- Interactions pharmacodynamiques- Interactions avec les substrats du CYP450
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Grossesse et allaitement- Effet sur la croissance

A noter que les risques importants du PGR sont différents selon les indications d'ILARIS (canakinumab). Les risques détaillés ci-dessus correspondent à l'indication de la maladie de Still.

8.3.3 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubriques 4.3 et 4.4 [du RCP]).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par canakinumab (voir rubrique 4.4 [du RCP]).
[...]

Maladie de Still (AJIs et MSA)

Analyse poolée AJIs et MSA

Au total, 445 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à < 20 ans ont reçu le canakinumab dans les études cliniques, dont 321 patients âgés de 2 à < 12 ans, 88 patients âgés de 12 à < 16 ans, et 36 patients âgés de 16 à < 20 ans. Une analyse de sécurité poolée de tous les patients atteints d'AJIs a montré que dans le sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à < 20 ans, le profil de tolérance du canakinumab était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo (GDE01T) menée chez 36 patients adultes (âgés de 22 à 70 ans), le profil de tolérance de canakinumab chez les patients atteints de MSA était similaire à ce qui a été observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

[...]

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs

Hématologie

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8 \times \text{LIN}$ a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/l$ a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes ($< \text{LIN}$) a été observée chez 19 patients (9,5 %).

ALAT/ASAT

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de $3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %). »

08.4 Autres informations

8.4.1 Etude β - SPECIFC 3

L'étude β - SPECIFC 3 (G2301E1) est une étude d'extension en ouvert qui a évalué le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme du canakinumab chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs et ayant reçu le traitement dans les études de phase III G2305 et G2301.

Selon le RCP, « l'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert G2301E1. Parmi les 270 patients de l'étude atteints d'AJIs, 147 patients avaient reçu un traitement par canakinumab dans les études G2305 ou G2301 (Cohorte I), et 123 patients étaient naïfs de traitement par canakinumab (Cohorte II). Les patients de la Cohorte I ont été traités pendant une durée médiane de 3,2 ans (jusqu'à 5,2 ans), et les patients de la Cohorte II ont été traités pendant une durée médiane d'1,8 ans (jusqu'à 2,8 ans). Dans l'étude d'extension, tous les patients ont reçu 4 mg/kg de canakinumab (jusqu'à un maximum de 300 mg) toutes les 4 semaines. Dans les deux cohortes, les patients qui étaient répondeurs et bien contrôlés (définis rétrospectivement par une réponse ACR90 adaptée à la pédiatrie) et qui ne nécessitaient pas l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde étaient autorisés à diminuer leur dose de canakinumab à 2 mg/kg toutes les 4 semaines (62/270 ; 23%). »

Concernant la tolérance à long terme, 147 patients ont été inclus dans la cohorte 1 de l'étude avec une durée médiane d'exposition au de 166 jours (3,2 ans).

Plus de 90 % des patients ont rapporté au moins un EI pendant l'étude pour 2 676 EI rapportés. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (4,8 % des

patients), les infections des voies respiratoires supérieures (4,1 %) et le SAM (4,1 %). Au moins un EI grave a été rapporté chez 47 patients (32,0 %). Il s'agissait le plus souvent d'infections, de troubles musculosquelettiques et de troubles du système sanguin et lymphatique. Au total, 18 patients (12,2 %) ont arrêté le traitement en raison d'EI dont l'AJI (8 patients, 5,4 %) et le SAM (7 patients, 4,8 %).

8.4.2 Etude β - SPECIFIC 4

L'étude β - SPECIFIC 4 (G2306) est une étude en ouvert qui avait pour objectif d'évaluer le maintien de la réponse au canakinumab après réduction de dose (2 mg/kg toutes les 4 semaines) ou modification du schéma d'administration (4 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs ayant reçu le canakinumab à la posologie validée par l'AMM (4 mg/kg toutes les 4 semaines).

Selon le RCP « soixante-quinze patients âgés de **2 à 22 ans** ayant maintenu une maladie inactive pendant au moins 6 mois consécutifs (rémission clinique) avec du canakinumab en monothérapie, incluant les patients ayant maintenu une maladie inactive malgré l'arrêt de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et/ou méthotrexate pendant au moins 4 semaines, ont été randomisés afin de recevoir canakinumab 2 mg/kg toutes les 4 semaines (N=38) ou canakinumab 4 mg/kg toutes les 8 semaines (N=37). Après 24 semaines, 71% (27/38) des patients ayant reçu une dose réduite (2 mg/kg toutes les 4 semaines) et 84% (31/37) des patients ayant bénéficié d'une prolongation de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 8 semaines) ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Parmi les patients en rémission clinique ayant continué avec une réduction supplémentaire de dose (1 mg/kg toutes les 4 semaines) ou une prolongation supplémentaire de l'intervalle d'administration (4 mg/kg toutes les 12 semaines), respectivement 93% (26/28) et 91% (30/33) des patients ont été capables de maintenir une maladie inactive pendant 6 mois. Les patients ayant maintenu une maladie inactive pendant 6 mois supplémentaires avec ce plus faible régime de dose ont été autorisés à arrêter canakinumab. Dans l'ensemble, 33% (25/75) des patients randomisés dans les bras de réduction de dose ou de prolongation de l'intervalle de prise ont pu arrêter leur traitement par canakinumab et maintenir la maladie inactive pendant 6 mois. Le taux d'événements indésirables dans les deux bras de traitement était similaire au taux observé chez les patients traités par canakinumab 4 mg/kg toutes les 4 semaines. »

08.5 Résumé & discussion

Les spécialités ILARIS 150 mg (canakinumab), poudre pour solution injectable et solution injectable, ont obtenu une extension d'indication le 1^{er} août 2016 dans le « traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) chez les patients qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques ». L'AMM indique également qu'ILARIS (canakinumab) peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Le laboratoire n'avait jusqu'à présent jamais sollicité le remboursement dans cette indication. Il souhaite désormais que la spécialité ILARIS (canakinumab) bénéficie d'un remboursement mais dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir chez les patients ayant également eu une réponse inadéquate, un échappement ou une intolérance à l'anakinra. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications ou extensions d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

La présente demande d'inscription repose principalement sur les résultats d'une étude clinique réalisée chez des patients adultes atteints de MSA (étude CONSIDER) ainsi que sur une analyse combinée par sous-groupes d'âge des résultats des études ayant évalué l'efficacité du canakinumab dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs). A noter que le laboratoire a également fourni les résultats des études β -SPECIFIC 3 et 4 ayant évalué le maintien de l'efficacité à long terme, y compris avec une posologie allégée, chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs. Les principaux

résultats de ces études ont été décrits dans le présent avis à titre descriptif compte tenu du continuum supposé entre l'AJIs et la MSA.

► Efficacité

▪ **Etude CONSIDER (GDE01T)**

L'étude CONSIDER est une étude clinique de phase II, d'efficacité, randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles et réalisée dans 14 centres en Allemagne. Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients atteints de maladie de Still ayant débuté à l'âge adulte (MSA) et ayant une atteinte articulaire active ($DAS28 \geq 3,2$ à l'inclusion et ≥ 4 articulations douloureuses et gonflées à l'inclusion) malgré un traitement symptomatique stable par AINS, corticoïdes et/ou traitement de fond conventionnel (csDMARD).

A noter que l'étude CONSIDER était en cours lors de la demande d'AMM. L'étude a par la suite été arrêtée prématurément en raison de difficultés d'inclusion suite à la mise à disposition du médicament en Allemagne. Au total, seuls 36 patients ont donc été inclus dans l'étude (sur les 68 patients prévus au protocole), 19 dans le groupe canakinumab et 17 dans le groupe placebo. La population ITT était constituée de 35 patients, 18 dans le groupe canakinumab et 17 dans le groupe placebo (un patient inclus à tort).

Les patients étaient en majorité des femmes (55,6 % dans le groupe canakinumab et 76,5 % dans le groupe placebo) d'âge moyen 41 ans. Les patients du groupe placebo avaient une maladie diagnostiquée plus récemment (1,6 ans vs 2,6 ans en moyenne). Le score DAS28 moyen était de 5,5 dans les deux groupes à l'inclusion. Les scores d'évaluation de l'activité globale de la maladie par le médecin et par les patients ainsi que le score d'évaluation de la douleur par les patients se situaient entre 6 et 7 points sur une échelle numérique allant de 0 à 10. Enfin les 3/4 des patients des deux groupes avait été précédemment traité par un traitement de fond biologique (bDMARD), principalement l'anakinra (66,7 % des patients du groupe canakinumab et 76,5 % des patients du groupe placebo) et anti-TNF (33,3 % et 35,3 %). Un seul patient du groupe placebo avait été précédemment traité par canakinumab

Les patients recevaient le placebo ou le canakinumab administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à la dose de 4 mg/kg, conformément à la posologie validée par l'AMM.

A la date de l'analyse principale, quand tous les patients avaient terminé les 12 premières semaines de l'étude, la proportion de patients avec une réduction cliniquement significative de l'activité de la maladie, c'est à dire une réduction du score DAS28(VS) $> 1,2$ points, à la semaine 12 (critère de jugement principal), était de 12/18 dans le groupe canakinumab et de 7/17 dans le groupe placebo, $p = NS$.

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests et compte tenu du résultat négatif sur le critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité ainsi que les résultats de suivi à 24 semaines sont purement exploratoires.

De même, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

▪ **Analyse combinée des études ayant évalué l'efficacité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs par sous-groupe d'âge**

Afin de soutenir la demande d'AMM chez les patients adultes atteints de MSA, le laboratoire a réalisé une analyse combinée par groupes d'âge des patients pédiatriques atteints d'AJIs ayant été inclus dans les études cliniques du médicament dans cette indication. L'objectif était de comparer les résultats obtenus avec le canakinumab chez les jeunes adultes (16 à 19 ans) par rapport aux groupes d'âges des enfants (2–11 ans) et des adolescents (12-15 ans) afin de démontrer une efficacité et une tolérance similaires et d'extrapoler l'efficacité aux patients adultes atteints de MSA considérant que le diagnostic de la MSA débute à l'âge de 16 ans et considérant le continuum clinique et physiopathologique supposé entre les patients atteints de MSA et d'AJIs. Il est à noter que ces sous-groupes n'ont pas été établis en fonction de l'âge au diagnostic mais de l'âge lors du traitement par canakinumab.

L'analyse de l'efficacité a inclus tous les patients naïfs de canakinumab à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de canakinumab administré par voie SC à la dose de 4 mg/kg toutes les 4 semaines dans les études G2305, G2301 ou G2301E1 (cohorte 2). Au total, 301 patients ont été analysés, 216 enfants (2 - 11 ans), 56 adolescents (12 - 15 ans) et 29 jeunes adultes (16 – 19 ans). Les caractéristiques ont suggéré que les patients du sous-groupe des jeunes adultes avaient une maladie plus ancienne, avec plus souvent des signes de maladie systémique et une atteinte polyarticulaire. Le taux moyen de CRP était plus faible chez ces patients alors que le pourcentage de patients avec de la fièvre était plus important. Les atteintes articulaires, l'évaluation globale de l'activité de la maladie ainsi que le score moyen DAS28 étaient comparables entre les groupes.

Les résultats d'efficacité de cette analyse sont exploratoires compte tenu notamment du caractère rétrospectif de l'analyse, de l'absence d'hypothèse et de tests statistiques et du nombre limité de patients dans le sous-groupe de patients de 16 à 19 ans. Ils ont suggéré néanmoins un pourcentage de patients légèrement supérieur concernant les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50 et 70 dans le sous-groupe des jeunes adultes (16 – 19 ans) par rapport aux sous-groupes des enfants et adolescents ainsi qu'une efficacité similaire à J15 et à J85 en termes de nombre d'articulation douloureuses et avec limitation de mouvement, d'activité globale de la maladie, de fièvre, d'évolution du score DAS28 ou de pourcentage de patients avec une maladie inactive.

A noter l'absence de prise en compte et de comparaison aux groupes placebo.

► Tolérance

Les données de tolérance rapportées dans l'étude CONSIDER et dans l'analyse combinée décrite ci-dessus sont en ligne avec le profil de tolérance connu du canakinumab dans ses autres indications, notamment chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) était comparable entre les groupes dans l'analyse combinée et le nombre d'EI était plus élevé dans le groupe canakinumab par rapport au placebo dans l'étude CONSIDER.

Parmi les EI les plus fréquents, il a été noté des infections (rhinopharyngites, rhinites et infections des voies respiratoires supérieures), des troubles gastrointestinaux (douleurs abdominales, diarrhées et nausées) et des arthralgies.

Des EI hépatiques (augmentation des transaminases) ainsi que des réactions d'hypersensibilité et des infections opportunistes ont été rapportés dans les études ayant évalué le canakinumab chez les patients atteints d'AJIs. Ces risques sont intégrés au RCP et surveillés dans le cadre du PGR (sauf l'hypersensibilité), de même que les risques potentiels de tumeur maligne et de syndrome d'activation macrophagique.

A noter que les troubles hépatiques étaient plus fréquents dans le sous-groupe des jeunes adultes dans l'analyse combinée.

Aucun syndrome d'activation macrophagique (SAM), réaction anaphylactique, EI inattendu ou décès n'ont été signalés dans l'étude CONSIDER. Dans l'analyse combinée, 2 décès (dont 1 possiblement lié) et 23 SAM (tous graves) ont été rapportés.

► Discussion

Au total, considérant les éléments suivants :

- L'absence de supériorité démontrée du canakinumab (ILARIS), versus placebo dans l'étude CONSIDER de phase II, contrôlée, randomisée, en double aveugle menée chez 36 patients atteints de MSA active malgré un traitement par AINS/corticoïdes et dont plus de 2/3 avaient été précédemment traités par anakinra (bien qu'il ne s'agissait pas d'un critère d'inclusion dans l'étude),
- Le nombre très limité de patients inclus dans l'étude CONSIDER, inférieur au nombre de sujets nécessaires prévu au protocole (n = 68) en raison de son arrêt prématuré, pouvant expliquer un manque de puissance de l'étude,
- Le gain suggéré par rapport au placebo en termes de nombre de patients avec une réduction cliniquement significative de l'activité de la maladie à la semaine 12 (critère de jugement principal), de scores d'activité de la maladie, de diminution de l'inflammation, ou encore du nombre d'articulations douloureuses et gonflées (critères de jugements secondaires), bien que ces résultats n'aient pas atteint la significativité statistique et soient considérés comme exploratoires en raison du faible effectif et de l'absence de méthode visant à contrôler

- l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests et du résultat négatif de l'analyse principale en ce qui concerne les analyses sur les critères secondaires,
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie considérés comme exploratoires,
 - L'absence de comparaison à l'anakinra (KINERET), seul comparateur cliniquement pertinent ayant une AMM, en 2^{ème} ligne après échec ou intolérance des AINS et des corticoïdes alors que celle-ci était réalisable,
 - l'usage bien établi des anti-IL1 dont le canakinumab (ILARIS) dans cette indication et de la reconnaissance de cette utilisation par les recommandations, les experts et les nombreuses données observationnelles (études de cohortes et études de cas) disponibles dans la littérature qui, malgré leur faible niveau de preuve, décrivent son utilisation et suggèrent son intérêt clinique en cas d'échec des AINS et corticoïdes,
 - Des résultats de l'analyse combinée des études d'efficacité du canakinumab dans l'AJIs par sous-groupe d'âge montrant une efficacité similaire dans le sous-groupe des jeunes adultes (16-19 ans) par rapport aux groupes des enfants (2-11 ans) et des adolescents (12-15 ans) et malgré les limites méthodologiques de cette analyse dont :
 - o son caractère rétrospectif,
 - o l'absence d'hypothèses statistiques établies a priori et la réalisation de tests statistiques,
 - o certaines différences en termes de caractéristiques de la maladie à l'inclusion entre les sous-groupes,
 - o un nombre limité de patients dans le sous-groupe de patients de 16 à 19 ans,
 - o et l'absence de prise en compte des résultats du groupe placebo
 - L'extrapolation discutable des résultats de l'analyse combinée aux patients atteints de MSA qui seront traités en pratique clinique compte tenu :
 - o De l'absence de comparaison des caractéristiques des jeunes adultes du sous-groupe 16-19 ans avec les patients avec un diagnostic de MSA (notamment ceux de l'étude CONSIDER),
 - o de la non-représentativité du sous-groupe de patients de 16 à 19 ans considérant notamment que l'étude CONSIDER a inclus des patients jusqu'à 70 ans,
 - o de la construction de ces sous-groupes en fonction de l'âge lors du traitement par canakinumab et non lors du diagnostic d'AJIs,
 - o et malgré le fait que l'AJIs et la MSA soient considérées comme un continuum physiopathologique et clinique,
 - L'absence de données chez les patients atteints spécifiquement de MSA < 22 ans alors que le diagnostic de MSA est généralement considéré à partir de l'âge de 16 ans conformément aux recommandations en vigueur,
 - L'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme spécifiquement chez les patients adultes atteints de MSA et bien que les données de l'étude d'extension β -SPECIFIC 3 menée dans l'AJIs suggèrent un maintien de l'efficacité jusqu'à plus de 3 ans avec pour certains patients une diminution de la posologie,
 - Des données de tolérance, en ligne avec le profil de tolérance connu du canakinumab, principalement marqué par des infections, des troubles gastro-intestinaux et des troubles hépatiques,
 - une commodité d'emploi des injections SC mensuelles du canakinumab (ILARIS) par rapport aux injections SC quotidiennes de l'anakinra (KINERET),

l'impact d'ILARIS (canakinumab) sur la morbidité et/ou la qualité de vie des patients atteints de MSA n'est à ce jour pas démontré. Néanmoins, considérant son utilisation en pratique clinique étayée par les données de la littérature, les recommandations et les avis d'experts, ILARIS (canakinumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques

08.6 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours dans le traitement des patients atteints de maladie de Still de l'adulte (MSA).

Des études sont en cours dans les autres indications d'ILARIS (canakinumab) :

- L'étude ACZ885G2403, une étude non interventionnelle recueillant des données de tolérance chez des patients atteints d'une AJIs ayant commencé un traitement par la canakinumab ou un comparateur et inclus dans le registre américain et canadien de l'Alliance de recherche sur l'arthrite et la rhumatologie chez l'enfant (CARRA - *Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance*). Le rapport final de l'étude est attendu pour le premier trimestre 2024.
- Une étude post-inscription, menée en vie réelle, évaluant les caractéristiques des patients atteints d'arthrite goutteuse et traités en France par ILARIS (canakinumab) pour l'indication d'arthrite goutteuse. Le rapport final de l'étude est attendu pour avril 2022.
- L'étude CACZ885NFR01, une étude non-interventionnelle conduite sur la base de données collectées dans le cadre de la JIR Cohorte, recueillant des données de prescription et d'utilisation d'ILARIS chez les patients traités en France pour un TRAPS, un Déficit en Mévalonate Kinase (MKD) ou une Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF). Le rapport final de l'étude est attendu pour mars 2024.

A noter que le canakinumab fait également l'objet d'un plan de développement dans le cancer du poumon (résultats attendus pour 2022).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été élaboré par les centres de références de la MSA en 2017⁸. Selon celui-ci, la prise en charge de la MSA a plusieurs objectifs : « le contrôle des symptômes de la MSA et l'obtention d'une rémission clinique et biologique (absence de signe de la maladie), la prévention des atteintes articulaires érosives, la prévention des complications systémiques de l'inflammation chronique et, des effets indésirables des traitements ».

Les traitements symptomatiques comprennent les antalgiques, les AINS et les infiltrations de corticoïdes ainsi que des traitements non médicamenteux (aposition de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).

Concernant les traitements de fond, seuls deux anti-IL1, l'anakinra et le canakinumab, disposent d'une AMM dans cette indication. Malgré l'absence d'AMM, plusieurs thérapeutiques sont proposées hors AMM selon le PNDS notamment le méthotrexate, le tocilizumab (anti-IL 6) ou les anti-TNF.

Selon la stratégie thérapeutique établie par le PNDS (cf. annexe 1), en cas d'échec ou de réponse partielle aux AINS et aux corticoïdes systémiques, le traitement de 2^{ème} ligne doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les recommandations préconisent l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) voire d'un anti-IL6 (tocilizumab) en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Le méthotrexate garde néanmoins une place dans les formes articulaires prédominantes ou pauci-symptomatiques. Cibler la voie de l'inflammasome et donc de l'IL1 semble en effet plus spécifique de la MSA et doit donc être privilégiée. A noter que ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

En cas d'échappement au traitement de 2^{ème} ligne, il est proposé de passer vers l'autre anti-IL1 et en cas d'échec primaire, il convient d'introduire directement le tocilizumab.

Enfin en cas d'échec ou de réponse partielle à ce traitement de 3^{ème} ligne, il pourra être proposé en RCP, l'instauration d'un traitement par anti-TNF, bien que ces derniers aient une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6.

La tolérance de la ciclosporine en limite l'intérêt mais peut néanmoins aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.

Dans tous les cas, en cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (MTX ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées).

Place de la spécialité ILARIS (canakinumab) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA), ILARIS (canakinumab) est un traitement de 2^{ème} intention, au même titre que KINERET (anakinra), à utiliser chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques, compte tenu :

- de son efficacité établie chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique et du continuum clinique avec la MSA et,
- de l'usage bien établi d'ILARIS (canakinumab) chez les patients atteints de MSA, étayé par les recommandations d'experts et les nombreuses données observationnelles disponibles dans la littérature.

Compte tenu des spécificités de la maladie en termes de rareté et de gravité, ainsi que du faible niveau de preuve des données disponibles, la Commission recommande que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les centres de références et de compétence de la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R).

La Commission recommande qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie par le PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une maladie rare chronique grave et invalidante, qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie des patients.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints MSA en cas de réponse inadéquate aux AINS et corticoïdes systémiques, au regard de son utilisation en pratique clinique rapportée par les experts et étayée par des études observationnelles disponibles dans la littérature malgré leur faible niveau de preuve.

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de MSA qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques. Néanmoins, à l'exception d'ILARIS (canakinumab), seule la spécialité KINERET (anakinra) dispose d'une AMM dans cette indication.

► ILARIS (canakinumab) est un traitement de 2^{ème} intention, au même titre que la spécialité KINERET (anakinra), à réserver aux patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques (cf. rubrique 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en termes notamment de dégradation de la qualité de vie des patients,
 - de sa rareté,
 - du besoin médical partiellement couvert par la spécialité KINERET (anakinra) chez les patients en échec ou intolérants aux AINS et aux corticoïdes ainsi que par l'utilisation hors AMM de biothérapies et/ou de traitements de fond conventionnels,
 - de l'absence de supériorité d'ILARIS versus placebo dans une étude de phase II menée sur un nombre très limité de patients inférieur au nombre de sujets nécessaires prévu au protocole pouvant expliquer un manque de puissance de l'étude, et tenant compte des données observationnelles disponibles et de l'expérience de son utilisation chez les jeunes adultes et les enfants dans l'AJs,
 - de l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...) malgré sa commodité d'emploi (injections SC mensuelles) par rapport à l'anakinra (injections SC quotidiennes),
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques,
- ILARIS (canakinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ILARIS (canakinumab) est important dans la nouvelle indication de l'AMM.

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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles (étude clinique institutionnelle n'ayant pas montré de différence versus placebo chez un faible effectif de patients et études observationnelles sans groupe contrôle de faible niveau de preuve) ne permettant pas d'apprécier sa quantité d'effet,
- de l'absence de données comparatives versus KINERET (anakinra), le seul comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM dans cette indication, ne permettant pas de le situer par rapport à ce dernier,

et malgré :

- l'usage bien établi d'ILARIS (canakinumab) chez les patients atteints de MSA, étayé par les recommandations d'experts et les nombreuses données observationnelles disponibles dans la littérature,
- et sa commodité d'emploi en injection SC mensuelle par rapport aux injections SC quotidiennes de l'anakinra,

ILARIS (canakinumab) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques.

010.3 Population cible

La population cible d'ILARIS est représentée par les patients de plus de 16 ans atteints de MSA qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques.

Des données épidémiologiques robustes sur la MSA sont difficiles à obtenir, du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de la maladie, ainsi que de la difficulté d'en faire le diagnostic.

Selon le PNDS, en 2017, 177 patients ont bénéficié d'une prise en charge en affection longue durée hors liste pour la MSA au sein du régime général de l'assurance maladie. Ce chiffre correspondait à une prévalence d'environ 3 à 4 cas par millions dans la population âgée de plus de 15 ans. Ces données issues du PNDS sont cohérentes avec les estimations de 2019 de la Filière de Santé des Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R, qui estime à 200 le nombre de personnes atteintes de MSA en France¹⁷.

Aucune donnée épidémiologique ne permet de connaître la proportion de patients avec des signes systémiques actifs d'intensité modérée à sévère ou avec une activité continue malgré un traitement antérieur.

La population cible d'ILARIS (canakinumab) dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques serait d'environ 200 patients.

011 AUTRES 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.

► Autres demandes

La Commission recommande :

- que la décision de prescription d'ILARIS (canakinumab) soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les centres de références et de compétence de la filière FAI²R compte tenu des spécificités de la maladie et du faible niveau de preuve des données disponibles,
- qu'ILARIS (canakinumab) soit utilisé selon la stratégie établie dans le cadre du PNDS, notamment en termes de dose recommandée (150 mg / mois SC) et,
- que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le canakinumab (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).

¹⁷ <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/maladie-de-still-de-ladulte/generalites#anchor1>

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 397 457 6 3) <u>ILARIS 150 mg/ml, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 895 1 4)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Dates des AMM</u> (procédure centralisée, AMM sous circonstances exceptionnelles dans les CAPS) : 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. 18/02/2013 : Extension d'indication dans le traitement de l'arthrite goutteuse. 26/08/2013 : Extension d'indication dans le traitement de l'AJs. 01/08/2016 : Extension d'indication dans le traitement de maladie de Still de l'adulte (objet du présent avis) 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 à prescription hospitalière (PH) Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie et pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament d'exception
Code ATC	L04AC08

Annexe 1 : stratégie thérapeutique de la MSA (source : PNDS 2017⁸)