



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 18 NOVEMBRE 2020

*anakinra*

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

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) uniquement en cas de résistance, intolérance ou contre-indication à la colchicine.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

D'après les recommandations de prise en charge, en l'absence de traitement curatif, la prise en charge repose sur le traitement symptomatique des crises et leur prévention dans le but d'éviter les complications notamment liées à l'amylose et de préserver la qualité de vie des patients.

Le traitement de la crise de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Le traitement des accès inflammatoires fait appel aux antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la corticothérapie la plus courte possible.

Concernant les traitements de fond, en dehors de l'anakinra (anti-IL1) deux autres spécialités disposent à ce jour d'une AMM dans la FMF, la colchicine et le canakinumab (ILARIS, anti-IL1).

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré en 2013 ainsi que les recommandations de la ligue européenne de lutte contre les rhumatismes inflammatoires (EULAR) de 2016, la colchicine est efficace en prévention des crises et de l'amylose. Elle est recommandée en 1<sup>ère</sup> intention et doit être prise à vie quotidiennement. L'insuffisance rénale et hépatique sévères sont néanmoins des contre-indications à son utilisation.

Chez les rares patients (3 à 5 %) non répondeurs ou résistants à la colchicine, les traitements biologiques, notamment les anti-IL 1 (canakinumab et anakinra) doivent être envisagés. Ils doivent être administrés tant que possible en association avec la colchicine afin de réduire le risque d'amylose (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication à celle-ci). En l'absence de données comparatives, l'anakinra et le canakinumab sont des options pouvant être utilisées au même stade de la stratégie.

Selon le PNDS, les autres thérapeutiques proposées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandés (corticoïdes, interféron alpha, thalidomide, anti TNF alpha, ...).

### **Place du médicament**

KINERET (anakinra) est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, au même titre qu'ILARIS (canakinumab), à réserver aux patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine, compte tenu :

- d'un usage bien établi en pratique clinique chez ces patients et de la reconnaissance de cette utilisation par les recommandations nationales et européennes et par les experts,
- et de son efficacité documentée dans la littérature malgré le faible niveau de preuve des données disponibles, l'étude clinique de Ben-Zvi et al. 2017 et les nombreuses études observationnelles.

Conformément à l'étude Ben-Zvi et al. 2017 et au RCP, la commission recommande que l'anakinra (KINERET) soit utilisé, tant que possible, en association avec la colchicine, seul traitement à avoir démontré une efficacité sur la survenue de l'amylose.

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

## **► Recommandations particulières**

La Commission recommande :

- que la décision d'instauration du traitement par KINERET (anakinra) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la FMF et,
- que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'anakinra (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« KINERET est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). KINERET doit être administré en association avec la colchicine, s'il y a lieu. » <sup>1</sup>
SMR	<b>IMPORTANT</b> dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), <b>uniquement</b> chez les patients résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la supériorité par rapport au placebo dans l'étude clinique institutionnelle de Ben-Zvi <i>et al.</i> 2017 en termes de nombre moyen de crises mensuelles (1<sup>er</sup> critère de jugement principal) et des données observationnelles suggérant son intérêt clinique,</li> </ul> <p>mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les limites méthodologiques de l'étude clinique et le faible niveau des données observationnelles,</li> <li>- l'absence de données comparatives à ILARIS (canakinumab), seul comparateur cliniquement pertinent chez les patients résistants à la colchicine,</li> <li>- l'absence de démonstration de la prévention de l'amylose secondaire, complication majeure susceptible d'engager le pronostic vital et,</li> <li>- le caractère quotidien des injections sous-cutanées de l'anakinra comparativement aux injections mensuelles du canakinumab,</li> </ul> <p>KINERET (anakinra) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la FMF chez les patients résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine.</p>
ISP	KINERET (anakinra) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KINERET (anakinra) est un <u>traitement de 2<sup>ème</sup> intention</u>, au même titre qu'ILARIS (canakinumab), à réserver aux patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un usage bien établi en pratique clinique chez ces patients et de la reconnaissance de cette utilisation par les recommandations nationales et européennes et par les experts,</li> <li>- et de son efficacité documentée dans la littérature malgré le faible niveau de preuve des données disponibles ; l'étude clinique de Ben-Zvi <i>et al.</i> 2017 et les nombreuses études observationnelles.</li> </ul> <p>Conformément à l'étude de Ben-Zvi <i>et al.</i> 2017 et au RCP, la commission recommande que l'anakinra (KINERET) soit utilisé, tant que possible, en association avec la colchicine, seul traitement à avoir démontré une efficacité sur la survenue de l'amylose.</p> <p>L'attention du médecin est attirée sur le fait que, chez les patients n'ayant pas d'amélioration clinique, l'intérêt d'une poursuite du traitement par KINERET (anakinra) devra être reconsidéré.</p>
Population cible	La population cible de KINERET (anakinra) dans le traitement de la FMF chez les patients résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine est estimée entre 150 et 500 patients.
Recommandations	<p>► <b>Demande de données</b></p> <p>Conformément à la demande faite pour ILARIS (canakinumab) dans cette maladie, la Commission souhaite la mise en place d'un registre de suivi des patients atteints de FMF et traités par KINERET (anakinra). Ces données devront permettre de documenter les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, les traitements antérieurs, les conditions d'arrêt du traitement, l'efficacité et la tolérance à long terme.</p>

<sup>1</sup> Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire a sollicité le remboursement dans une population plus restreinte. (cf. rubrique 01 du présent avis).

#### ► **Autres demandes**

**La Commission recommande :**

- **que la décision d'instauration du traitement par KINERET (anakinra) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la FMF et,**
- **que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'anakinra (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).**

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **KINERET (anakinra) 100 mg/0,67 mL, solution injectable en seringue préremplie**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics dans son extension d'indication obtenue en avril 2020 dans « le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ».

A noter que le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que l'AMM à savoir chez les patients résistants, intolérants ou présentant une contre-indication à la colchicine.

Ce libellé est proche de celui défini par la Commission pour ILARIS (canakinumab), un autre anti-IL1, qui dispose d'une AMM dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) depuis le 23 février 2017. Lors de son évaluation par la Commission en novembre 2017<sup>2</sup>, celle-ci lui a octroyé un SMR important uniquement chez les patients résistants à la colchicine et une ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique de ces patients.

L'anakinra est un analogue recombinant de l'interleukine-1 (IL-1) qui s'administre par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour. Cette spécialité agit comme un antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 et inhibe l'activité de l'IL-1 $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ .

KINERET (anakinra) est utilisé hors-AMM depuis plusieurs années dans la FMF. Cette spécialité a par ailleurs déjà été évaluée par la commission de la Transparence dans 3 indications avec les conclusions suivantes :

- un service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) depuis octobre 2013<sup>3</sup> (confirmé en juin 2014<sup>4</sup>) dans la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate,
- un SMR important et une ASMR II (importante) en septembre 2014 dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)<sup>5</sup>,
- un SMR important et une ASMR V en mars 2020 dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique et de la maladie de Still de l'adulte<sup>6</sup>,

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Polyarthrite rhumatoïde (PR) »

Kineret est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

### Syndromes de fièvre périodique

Kineret est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoire suivants chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg :

### Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS)

---

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 9 novembre 2017 pour ILARIS ; Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16220\\_ILARIS\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16220.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16220_ILARIS_PIC_EI_Avis3_CT16220.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de renouvellement d'inscription de la commission de la Transparence du 16 octobre 2013 pour KINERET. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12548\\_KINERET\\_PIC\\_RI\\_Avis1\\_CT12548.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12548_KINERET_PIC_RI_Avis1_CT12548.pdf)

<sup>4</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 11 juin 2014 pour KINERET. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13472\\_KINERET\\_PIC\\_RI\\_Avis2postaud\\_CT12548.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13472_KINERET_PIC_RI_Avis2postaud_CT12548.pdf)

<sup>5</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 17 septembre 2014 pour KINERET. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13551\\_KINERET\\_Ins\\_avis1\\_CT13551.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13551_KINERET_Ins_avis1_CT13551.pdf)

<sup>6</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 20 mars 2020 pour KINERET. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17195\\_KINERET\\_PIC\\_EIT\\_Avis2\\_CT17195.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17195_KINERET_PIC_EIT_Avis2_CT17195.pdf)

Kineret est indiqué dans le traitement des CAPS, notamment :

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

### **Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)**

**Kineret est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Kineret doit être administré en association avec la colchicine, s'il y a lieu.**

### **Maladie de Still**

Kineret est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

Kineret peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-inflammatoires et traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). »

## **03 POSOLOGIE**

---

« Le traitement par Kineret doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, des CAPS, de la FMF et de la maladie de Still.

### **Posologie**

[...]

### **FMF**

La dose recommandée chez les patients pesant 50 kg ou plus est de 100 mg/jour en injection sous-cutanée. Chez les patients pesant moins de 50 kg, la dose doit être définie en fonction du poids, la dose recommandée étant de 1 à 2 mg/kg/jour.

[...]

### **Population pédiatrique (< 18 ans)**

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 8 mois.

Fièvre méditerranéenne familiale : chez les enfants pesant moins de 50 kg, la dose sera définie en fonction du poids, la dose recommandée étant de 1 à 2 mg/kg/jour ; les patients pesant 50 kg ou plus recevront une dose de 100 mg/jour. Chez les enfants dont la réponse est insuffisante, la dose pourra être augmentée jusqu'à 4 mg/kg/jour.

Les données disponibles concernant l'efficacité de Kineret chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints de FMF sont limitées.

[...]

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à 89 mL/minute). Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à 59 mL/minute). Chez les patients atteints d'insuffisance

rénale sévère (CLcr < 30 mL/minute) ou d'insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse, il faudra envisager d'administrer la dose prescrite de Kineret un jour sur deux.

#### Mode d'administration

Kineret est administré par injection sous-cutanée.

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

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection afin d'éviter toute gêne au point d'injection. Le refroidissement du site d'injection, le réchauffement du liquide d'injection à température ambiante, l'utilisation de poches de froid (avant et après l'injection), ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes locaux et d'antihistaminiques après l'injection peuvent atténuer les signes et symptômes liés aux réactions sur le site de l'injection. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) appartient au groupe des fièvres récurrentes héréditaires. Il s'agit de maladies génétiques, incurables, rares, auto-inflammatoires, caractérisées par une répétition d'épisodes de fièvre élevée, associée à des douleurs abdominales, des atteintes articulaires et des éruptions cutanées. Ces maladies, lorsqu'elles ne sont pas traitées altèrent profondément la qualité de vie des patients et de leur entourage et sont source de déscolarisation et d'inaptitude à l'emploi.

La FMF est la plus fréquente des maladies héréditaires auto-inflammatoires, avec une prévalence en Europe de 1 à 5 pour 10 000 personnes et entre 5 000 et 10 000 personnes atteintes en France. Sa transmission est autosomique récessive et est due à une mutation du gène MEFV (chromosome 16) codant pour la protéine pyrine/marénostriane. Au total plus de 200 mutations ont été décrites expliquant la variabilité observée. A noter que la mutation homozygote M694V est associée à un pronostic plus sévère.

La maladie débute généralement avant 30 ans (une apparition plus précoce est associée à une forme plus sévère) et est divisée en 2 types cliniques<sup>7</sup> :

- la FMF type 1, caractérisée par des crises fébriles d'occurrence variable, (d'une fois par semaine à sporadiques) et une période de 1 à 4 jours de sérite disparaissant spontanément. Le stress, l'exposition au froid, des repas riches en gras, des infections, certains médicaments et les règles peuvent déclencher les crises. Celles-ci sont précédées par des symptômes légers (myalgies, céphalées, nausées, dyspnée, arthralgies, douleur dorsale, asthénie et anxiété) d'une durée d'environ 17 heures. Les crises se manifestent par une fièvre ne répondant pas aux antibiotiques (38 à 40°C pendant 12 à 72 heures), des douleurs abdominales (imitant un abdomen aigu), constipation (diarrhée, chez les enfants), arthralgie (des grosses articulations), arthrite (des membres inférieurs (genou)/supérieurs) et douleur à la poitrine (due à une pleurésie et/ou une péricardite). Entre 7 et 40 % des patients présentent une atteinte cutanée.
- La FMF type 2 décrit un phénotype dans lequel l'amylose de type AA (complication grave à long terme) est la première et la seule manifestation.

Le diagnostic de la FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les critères de Tel-Hashomer stipulent que 2 critères majeurs (fièvre et sérite, amylose de type AA, efficacité de la colchicine) ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs (épisodes fébriles récurrents, pseudoérysipèle, parent touché par la FMF) doivent être présents pour évoquer le diagnostic. Celui-

<sup>7</sup> Orphanet. Fièvre méditerranéenne familiale. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=342#:~:text=La%20fi%C3%A8vre%20m%C3%A9diterran%C3%A9enne%20familiale%20\(FMF,la%20poitrine%2C%20arthralgies%20et%20myalgies.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=342#:~:text=La%20fi%C3%A8vre%20m%C3%A9diterran%C3%A9enne%20familiale%20(FMF,la%20poitrine%2C%20arthralgies%20et%20myalgies.)

ci sera confirmé par des examens génétiques (valeur prédictive allant de 70 à 80%). Le dépistage prénatal des grossesses à risque est possible. Le conseil génétique s'adresse aux parents porteurs d'une mutation du gène *MEFV* afin de les informer sur le risque de transmission à leurs enfants.

D'après les recommandations de prise en charge<sup>8,9</sup>, en l'absence de traitement curatif, la prise en charge repose sur le traitement symptomatique des crises et leur prévention dans le but d'éviter les complications notamment liées à l'amylose et de préserver la qualité de vie des patients.

Le traitement de la crise de FMF repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Le traitement des accès inflammatoires fait appel aux antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la corticothérapie la plus courte possible. Les AINS améliorent les symptômes chez la plupart des patients mais permettent rarement une rémission complète. Un effet bénéfique des corticoïdes est rapporté mais le risque de corticodépendance/résistance limite leur utilisation au long cours. Des thérapies adjuvantes de gestion du stress et de la douleur peuvent aussi être proposées.

Concernant les traitements de fond, en dehors de l'anakinra (anti-IL1) deux autres spécialités disposent à ce jour d'une AMM dans la FMF, la colchicine et le canakinumab (ILARIS, anti-IL1). Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré en 2013<sup>8</sup> ainsi que les recommandations de la ligue européenne de lutte contre les rhumatismes inflammatoires (EULAR) de 2016<sup>9</sup>, la colchicine est efficace en prévention des crises et de l'amylose. Elle est recommandée en 1<sup>ère</sup> intention et doit être prise à vie quotidiennement. L'insuffisance rénale et hépatique sévères sont néanmoins des contre-indications à son utilisation.

Chez les rares patients (3 à 5 %) non répondeurs ou résistants à la colchicine<sup>10</sup>, les traitements biologiques, notamment les anti-IL 1 (canakinumab et anakinra) doivent être envisagés. Ils doivent être administrés tant que possible en association avec la colchicine afin de réduire le risque d'amylose (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication à celle-ci). En l'absence de données comparatives, l'anakinra et le canakinumab sont des options pouvant être utilisées au même stade de la stratégie.

Le PNDS préconise enfin que la décision de mise sous thérapeutique alternative à la colchicine soit prise que par un centre de référence ou de compétence ou à défaut au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec établissement d'un compte rendu pour notification au centre de compétence ou de référence.

Selon le PNDS, les autres thérapeutiques proposées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandés (corticoïdes, interféron alpha, thalidomide, anti TNF alpha, ...)

**Dans le traitement de la FMF, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements de fond symptomatiques notamment la colchicine ainsi que le canakinumab et l'anakinra (hors-AMM) utilisés chez les patients résistants à la colchicine. Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de traitement curatif de cette maladie et/ou de traitement plus efficaces et mieux tolérés chez les patients atteints de FMF.**

---

<sup>8</sup> Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS). Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.

<sup>9</sup> Ozen et al. Eular recommendations for the management of familial mediterranean fever 2016. Ann Rheum Dis 2016;75:644–651.

<sup>10</sup> Il n'existe pas de consensus pour définir la résistance à la colchicine. Celle-ci varie selon les sources. Selon les recommandations de l'EULAR la résistance à la colchicine est définie par au moins 1 crise par mois malgré une observance adéquate à la dose maximale tolérée pendant au moins 6 mois. Certaines publications mentionnent au moins 6 crises par an, 3 crises dans les derniers 4-6 mois ou encore 1 à 2 crises dans le dernier trimestre

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de KINERET (anakinra) dans cette indication sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement de fond des patients, adultes et enfants, atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF), en association ou non à la colchicine.

### 05.1 Médicaments

Les médicaments disposant d'une AMM dans le traitement des patients atteints de FMF sont la colchicine et la spécialité ILARIS (canakinumab). A noter que conformément à la restriction de son remboursement par la Commission de la Transparence **Erreur ! Signet non défini.**, ILARIS (canakinumab) est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent uniquement pour les patients résistants à la colchicine.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>COLCHICINE</b> <b>OPOCALCIUM</b> (colchicine) <b>COLCHIMAX</b> (colchicine, tiemonium, opium) <i>Mayoly Spindler</i>	Non	Maladie périodique	29/06/2016 (R1)	<u>Important</u>	NA**	Oui
<b>ILARIS</b> (canakinumab) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Syndromes de fièvres périodiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans : TRAPS, HIDS/MKD et FMF	09/11/2017	<u>Important</u> uniquement dans la FMF résistante à la colchicine	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la FMF résistante à la colchicine	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; \*\* spécialités inscrites avant 1993, pas d'avis mentionnant l'ASMR

D'autres thérapeutiques (interféron alpha, thalidomide, anti TNF alpha, ...) sont parfois utilisées hors-AMM mais les résultats retrouvés dans la littérature sont controversés et les recommandations françaises ne les recommandent pas<sup>8</sup>. De ce fait, ils ne constituent pas des comparateurs cliniquement pertinents de KINERET (anakinra).

Le riloncept (un autre inhibiteur de l'IL-1) est également cité par les recommandations européennes. Néanmoins, les données disponibles sont faibles et il n'est à ce jour pas disponible. Il ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de KINERET (anakinra).

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de KINERET (anakinra) sont les médicaments cités dans le tableau.**

**A noter que dans le périmètre du remboursement sollicité par le laboratoire (chez les patients résistants, intolérants ou présentant une contre-indication à la colchicine), le seul comparateur cliniquement pertinent est la spécialité ILARIS (canakinumab).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations communiquées par le laboratoire :

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

A noter que la spécialité KINERET (anakinra) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis dans cette indication. Aucune demande n'a été déposée à la date de la présente évaluation.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, la spécialité KINERET (anakinra) est utilisée hors-AMM dans la FMF depuis plusieurs années mais n'a pas fait l'objet d'un développement clinique. Le laboratoire sollicite le remboursement de cette spécialité sur la base d'un usage bien établi et de données bibliographiques

La demande du remboursement repose principalement sur les résultats d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de l'anakinra versus placebo dans le traitement de la FMF résistante à la colchicine (Ben-Zvi *et al.* 2017<sup>11</sup>). Il s'agit d'une étude à promotion institutionnelle dont aucun protocole, rapport d'étude ou plan d'analyse statistique n'a été fourni.

Le laboratoire a également fourni les résultats de plusieurs études observationnelles :

- 1 étude transversale rétrospective menée en France entre 2011 et 2013 chez 189 patients atteints de maladies auto-inflammatoires rares (dont 14 atteints de FMF), traités par anti-IL1<sup>12</sup>. Les résultats sont présentés brièvement dans le chapitre « 07.4 Données d'utilisation ».
- 1 étude rétrospective multicentrique menée en Turquie chez 172 patients atteints de FMF ayant reçu un anti-IL-1 pendant au moins 6 mois<sup>13</sup>. Les résultats sont présentés brièvement dans le chapitre « 07.4 Données d'utilisation ».
- 1 étude rétrospective multicentrique menée en Italie chez 475 patients atteints de pathologies inflammatoires (dont 34 atteints de FMF) et traités par un anti-IL-1 (Vitale *et al.* 2016). Les résultats ne sont pas présentés car ceux-ci sont groupés (anakinra et canakinumab), près de 20 % des patients ont reçu du canakinumab, deux tiers recevaient concomitamment un csDMARD<sup>14</sup> ou des corticoïdes et le traitement par colchicine n'est pas renseigné.
- 1 étude prospective monocentrique menée en Turquie chez 65 patients atteints de FMF avec une résistance/intolérance à la colchicine ou une complication par amylose AA et traités par anti-IL1 (Sahin *et al.* 2020). Les résultats ne sont pas présentés car ceux-ci sont groupés (anakinra et canakinumab) et près de 40 % des patients ont reçu du canakinumab.

<sup>11</sup> Ben-Zvi I. *et al.* Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(4): 854-862.

<sup>12</sup> Rossi-Semerano *et al.* Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 ; 15 : 10-19.

<sup>13</sup> Akar S, Cetin P, Kalyoncu U *et al.* Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(7):1090-1094.

<sup>14</sup> csDMARD : *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* : Traitement de fond conventionnel.

- 2 études de cas rétrospectives menées en France (Stankovic Stojanovic *et al.* 2012 ; Meinzer *et al.* 2011). En raison du faible niveau de preuve de ce type d'étude, les résultats ne sont pas présentés.
- ainsi que les résultats intermédiaires d'une étude de cohorte rétrospective en cours menée à l'Hôpital Tel Hashomer en Israël. Ces résultats ont été versés au dossier d'AMM mais n'avaient initialement pas été fournis dans le dossier de remboursement. Ne s'agissant pas d'un rapport d'étude formel, en l'absence de publication et de protocole établi a priori, les résultats ne sont pas pris en compte.

Enfin de nombreuses autres études concernant l'utilisation de l'anakinra chez les patients atteints de FMF sont disponibles dans la littérature. Ces données ont été transmises à l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM mais n'ont pas été soumises au présent dossier de demande de remboursement car réalisées à l'étranger sur de faibles effectifs.

## 07.1 Efficacité

Pour rappel, la spécialité KINERET (anakinra) étant utilisée depuis plusieurs années hors-AMM dans le traitement des patients atteints de FMF, le laboratoire n'a mené aucune étude clinique dans cette indication. Les données fournies par le laboratoire sont issues de la littérature et aucun protocole, rapport d'étude ou plan d'analyse statistique n'a été fourni.

### 7.1.1 Etude de Ben-Zvi *et al.* 2017

#### 7.1.1.1 Méthode

<b>Référence</b>	<b>Ben-Zvi I. <i>et al.</i> Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(4): 854-862.</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01705756
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique institutionnelle, monocentrique, d'efficacité (supériorité), randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle et en groupe parallèle.
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anakinra chez des patients adultes atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine sur un période de 4 mois.
<b>Date et durée de l'étude</b>	<u>Début de l'étude (1<sup>er</sup> patient inclus)</u> : janvier 2013 <u>Date du dernier patient inclus</u> : août 2014
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 1 centre en Israël
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients âgés de <math>\geq 18</math> ans et <math>\leq 65</math> ans,</li> <li>▪ Avec un diagnostic de FMF selon les critères de Tel Hashomer<sup>15</sup></li> <li>▪ Porteurs d'au moins 2 mutations MEFV</li> <li>▪ Et définis comme résistants à la colchicine, c'est à dire ayant eu au moins 1 crise par mois au niveau de l'une des 4 localisations de la FMF (abdomen, thorax, articulations et peau) malgré un traitement par colchicine à la dose maximale tolérée (posologie entre 2 et 3 mg/j)*</li> </ul> <p>*A noter que les patients intolérants à la colchicine à la dose mentionnée ci-dessus (diarrhées et/ou crampes abdominales) pouvaient quand même être inclus s'ils recevaient une dose d'au moins 1,5 mg/jour.</p>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement concomitant par agents biologiques, csDMARD ou corticoïdes,</li> <li>▪ Administration antérieure d'inhibiteurs de l'IL-1,</li> <li>▪ Insuffisance rénale chronique (Cl créatinine <math>&lt;30</math> mL/minute) ;</li> <li>▪ Maladies auto-immunes et autres maladies auto-inflammatoires, affections gastro-intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ou syndrome de l'intestin irritable), cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive etc.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	Les patients ont reçu des injections quotidiennes d'anakinra ou de placebo à partir de la randomisation jusqu'à la fin du suivi de 4 mois. Un examen clinique a eu lieu à la randomisation (afin d'effectuer un examen physique, répertorier l'histoire de la maladie, le nombre et la localisation de crises et la qualité de vie), à la fin du traitement (évaluation de la qualité de vie) puis lors de chaque visite si nécessaire.

<sup>15</sup> Livneh A. *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40:1879–85.

	<p>Les patients devaient répertorier dans un carnet les injections reçues, les traitements concomitants, les crises et les événements indésirables rencontrés.</p> <p>Des appels téléphoniques ont été programmés hebdomadairement par une infirmière ainsi que deux visites sur site à J30 et J60 afin de contrôler l'observance au traitement et guider les patients dans l'interprétation des symptômes des crises et des événements indésirables.</p> <p>Deux appels ont été programmés par l'infirmière à J150 et J180 afin d'évaluer la survenue d'événements indésirables à long terme</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir l'anakinra ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée sur le sexe.
<b>Traitement étudié</b>	<p><b>Groupe anakinra</b> : anakinra en auto-injection sous-cutanée (SC) quotidienne à la dose de 100mg/j</p> <p><b>Groupe placebo</b> : placebo en auto-injection SC quotidienne.</p>
<b>Traitements concomitants</b>	Les patients continuaient à recevoir les traitements qu'ils avaient avant l'entrée dans l'étude, en particulier la colchicine et les analgésiques.
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre total de crises sur la période de traitement de 4 mois, ajusté sur la période de participation (nombre de crises moyen par patient et par mois)</li> <li>▪ Nombre de patients avec &lt; 1 crise par mois en moyenne</li> </ul> <p><i>Les crises étaient définies comme des manifestations fébriles (rapportées par les patients et confirmées par un des membres de l'étude) remplissant les deux critères suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fièvre <math>\geq 38</math> °C pendant 6 heures à 7 jours,</li> <li>- et douleurs touchant l'abdomen (avec signes évocateurs d'une péritonite), le thorax (avec signes évocateurs d'une pleurésie), les articulations (avec signes évocateurs d'une mono-arthrite des grosses articulations des membres inférieurs) ou la peau (avec signes évocateurs d'un érysipèle).</li> </ul>
<b>Principaux critères de jugement secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre moyen de crises par localisation</li> <li>▪ Taux de sérum amyloïde A (SAA) et de C-réactive protéine (CRP)</li> <li>▪ Qualité de vie*</li> <li>▪ Consommation d'analgésiques</li> <li>▪ Tolérance</li> </ul> <p><i>* la qualité de vie était évaluée par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 (pire score) à 10 (meilleur score). Lors de cette auto-évaluation les patients devaient prendre en compte la qualité de vie générale sur les 14 derniers jours.</i></p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En faisant l'hypothèse d'un nombre de crises moyen de 2,5 par mois et par patient à l'inclusion et afin de détecter une différence de 50 % entre les groupes anakinra et placebo avec une puissance de 90% sur le critère du nombre moyen de crises, le nombre de sujets nécessaires a initialement été estimé à 40 patients (20 patients par groupe).</p> <p>A noter qu'en raison de difficultés d'inclusion, une analyse intermédiaire a été effectuée avec une réestimation de la population cible. Avec un nombre moyen de 5 crises par mois et par patient à l'inclusion (ET = 1,55), de 1,66 crises par patient et par mois dans le groupe anakinra et de 3,49 crises par patient et par mois dans le groupe placebo au cours de l'étude, le nombre de sujet nécessaire était de 12 patients par groupe pour détecter cette différence avec une puissance de 80 %.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> L'analyse finale devait avoir lieu quand tous les patients avaient été suivis pendant 4 mois. Une analyse intermédiaire non prévue au protocole a été réalisé en raison de difficultés d'inclusion.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> Les différentes populations d'analyse ne sont pas détaillées dans la publication.</p> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> En raison de la taille de l'échantillon, l'analyse des variables quantitatives a été réalisée grâce au test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney et au test de la médiane. Les analyses statistiques des résultats ont été effectuées à l'aide de tests bilatéraux avec un risque alpha de 0,05.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u> Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour l'analyse des co-critères de jugements principaux, des critères de jugements secondaires et des analyses en sous-groupes. Les résultats sont donc considérés comme exploratoires.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Aucun protocole n'a été fourni. Les principaux amendements ne sont pas connus.</p>

## 7.1.1.2 Résultats

### ► Effectifs

A total, 25 patients ont été inclus et randomisés dans cette étude, 12 dans le groupe anakinra et 13 dans le groupe placebo.

Parmi ceux-ci, 7 patients du groupe placebo ont arrêté l'étude prématurément (5 échecs de traitement, 1 grossesse et 1 allergie médicamenteuse).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Concernant les caractéristiques des patients, les groupes étaient comparables sur les seules caractéristiques connues (âge et sexe). Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes, sauf pour le taux de SAA et de CRP plus élevés dans le groupe placebo.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (Ben-Zvi et al. 2017)**

Caractéristiques	Groupe anakinra (N = 12)	Groupe placebo (N = 13)
<b>Age, ans</b>		
Moyenne (ET)	38,4 (10)	36,1 (12,4)
<b>Sexe, %</b>		
Femmes	58	54
<b>Nombre de crises par patient par mois *</b>		
Toutes crises confondues, moyenne (ET)	4,6 (4,3)	5 (2,5)
Abdominales		
N	11	12
Moyenne (ET)	2,1 (1,6)	1,7 (1,8)
Thorax		
N	10	12
Moyenne (ET)	1,5 (1,6)	1,4 (1,5)
Articulations		
N	11	11
Moyenne (ET)	3 (3,7)	2,7 (2,4)
Peau		
N	2	4
Moyenne (ET)	5,1 (6,9)	1,1 (1,3)
<b>Génotype homozygote M694V du gène MEFV, %</b>		
Oui	83	70
<b>VS, mm/heure</b>		
N	12	10
Moyen (ET)	27,1 (15)	33,8 (15,4)
<b>CRP, mg/L</b>		
Moyen (ET)	23,3 (38,2)	43,5 (54,2)
<b>SAA, mg/L</b>		
N	11	13
Moyen (ET)	104,1 (186)	218,5 (368,2)
<b>Score de qualité de vie, EVA (0-10)</b>		
Moyen (ET)	4 (2,3)	3,9 (1,5)
<b>Comorbidités graves associées</b>		
N	3	2
Nombre de comorbidités	4*	3**
<b>Traitements concomitants</b>		
Colchicine		
%	100	100
Dosage moyen, mg/jour (ET)	2,2 (0,8)	2,1 (0,5)
Patients avec une dose entre 1,5 et 2 mg/jour, n	1	2
Autres que colchicine		
%	92	92

EVA : échelle visuelle analogique ; ET : écart type ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : C-réactive protéine ; SAA : *Sérum amyloïd A* ; \* Tachycardie, fibrillation atriale paroxystique, accident ischémique transitoire ; \*\* Endocardite bactérienne et insuffisance aortique, vertiges épisodiques, attaques de panique.

## ► Critères de jugement d'efficacité

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats portant sur le second critère de jugement principal et sur les critères de jugements secondaires sont considérés comme exploratoires. Ils sont décrits conjointement à titre descriptif dans le tableau ci-dessous.

Au total, les résultats sur le premier critère de jugement principal ont montré la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo en termes de nombre moyen de crises par patient et par mois (1,7 [ $\pm$  1,7] vs 3,5 [ $\pm$  1,9] ;  $p = 0,037$ ).

Concernant le deuxième critère de jugement principal, les résultats ont suggéré la supériorité de l'anakinra et en termes de nombre de patients avec < 1 crise par mois (6 patients dans le groupe anakinra vs 0 patients dans le groupe placebo), mais l'absence d'ajustement pour le contrôle du risque alpha en raison de la multiplicité des critères de jugement ne permet pas de considérer ce résultat autrement que de façon exploratoire.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires (exploratoires) sont également présentés à titre indicatif dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2. Résultats sur les critères de jugements principaux et secondaires d'efficacité (Ben-Zvi et al. 2017)**

Critère de jugement	Groupe anakinra (N = 12)	Groupe placebo (N = 13)
<b>Nombre total de crises (par patient, par mois)</b>		
N	12	11
Moyenne (ET)	1,7 (1,7)	3,5 (1,9)
p	0,037	
<b>Patients avec &lt; 1 crise en moyenne (par mois)</b>		
N	6	0
<b>Nombre de crises selon la localisation (par patient, par mois)</b>		
Abdominales		
N	11	10
Moyenne (ET)	1 (1,2)	1,4 (1,1)
Thorax		
N	10	9
Moyenne (ET)	0,7 (0,8)	1,6 (1,4)
Articulations		
N	11	9
Moyenne (ET)	0,8 (1,6)	2,1 (1,1)
Peau		
N	2	3
Moyenne (ET)	0	0,3 (0,6)
<b>CRP, mg/L</b>		
N	10	10
Moyenne de la dernière mesure (ET)	3,9 (3,6)	19,9 (18)
<b>SAA, mg/L</b>		
N	10	6
Moyenne de la dernière mesure (ET)	11,1 (19,1)	110,3 (131)
<b>Nombre d'analgésiques consommés (par patient et par mois)</b>		
Moyenne (ET)	2,8 (2,5)	3,99 (2,5)

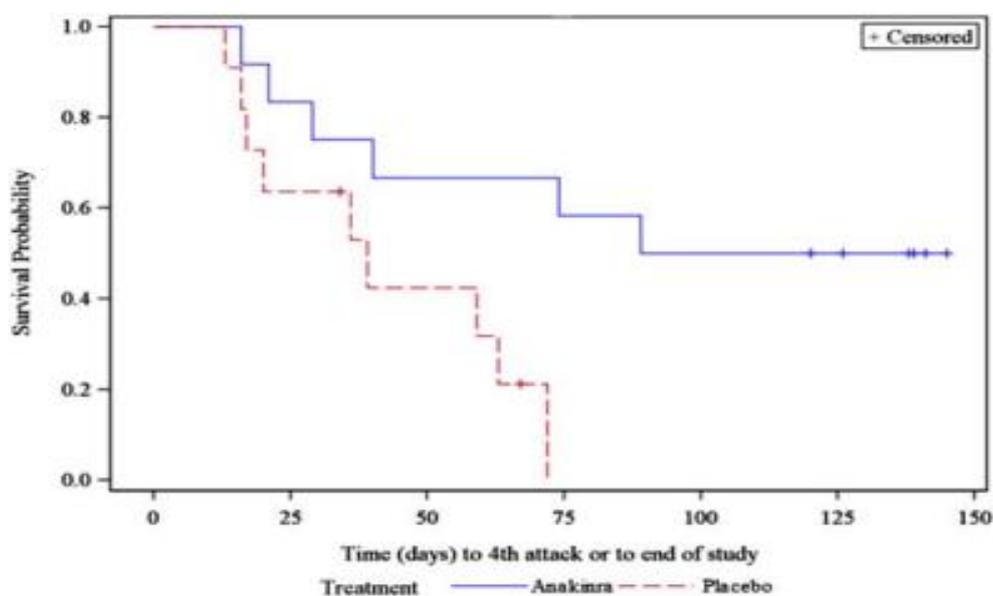
EVA : échelle visuelle analogique ; ET : écart type ; CRP : C-réactive protéine ; SAA : *Sérum amyloid A*

## ► Analyses post-hoc

Deux analyses non prévues au protocole (exploratoires) ont été réalisées et sont présentées ci-dessous à titre descriptif.

La première analyse a évalué le délai moyen entre l'inclusion et la 4<sup>ème</sup> crise ou la fin de l'étude selon la méthode de Kaplan-Meier. A noter que ce nombre de crise a été choisi au regard du nombre de crise minimal à l'inclusion multiplié par le nombre de mois de l'étude.

Ce délai a été de 89,8 jours (ET = 51,6) dans le groupe placebo et de 39,6 jours (ET = 22,2) dans le groupe anakinra. Huit patients (2 dans le groupe anakinra et 6 dans le groupe placebo) n'ayant pas eu 4 crises ont été censurés avant la fin de l'étude ont été censurés.



**Figure 1. Courbe de Kaplan-Méier du délai moyen entre l'inclusion et la fin de l'étude ou la 4<sup>ème</sup> crise (Ben-Zvi et al. 2017 ; analyses post-hoc)**

La seconde analyse a comparé le score FMF50 modifié<sup>16</sup> entre les groupes. Une réponse sur le score FMF50 modifié était définie comme l'amélioration d'au moins 50 % sur 3 des 4 critères suivants :

- fréquence de l'ensemble des crises ;
- fréquence des accès articulaires ;
- taux de protéine amyloïde A sérique (SAA) ou de la CRP, ou normalisation de ces marqueurs ;
- scores de qualité de vie.

Au total, 10 patients du groupe anakinra (83 %) et 4 patients du groupe placebo (30,8 %) étaient répondeurs selon le score FMF50 modifié.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de FMF a été analysée dans l'étude de de Ben-Zvi et al. 2017 à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 (pire score) à 10 (meilleur score), auto-évaluée par le patient. Lors de cette auto-évaluation les patients devaient prendre en compte la qualité de vie générale sur les 14 derniers jours.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats compte tenu :

- du faible nombre de patient dans cette analyse,
- de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- et de l'absence d'objectifs pré-spécifiés pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

<sup>16</sup> Le score FMF50 permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement dans la fièvre méditerranéenne familiale. Selon la définition, un patient est considéré comme répondeur s'il a une amélioration d'au moins 50 % sur 5 des 6 critères prédéfinis et sans dégradation sur le dernier critère. Le score FMF50 ayant été publié après le début de l'étude, un score FMF50 modifié a été établi en fonction des seuls critères pris en compte dans l'étude.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude de Ben-Zvi et al. 2017<sup>11</sup>

Au total, 83,3 % et 84 % des patients des groupes anakinra et placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) sur la période de l'étude, avec respectivement 2,03 et 3,34 événements indésirables par patient et par mois en moyenne dans chaque groupe.

Les événements indésirables qui semblaient plus fréquents dans le groupe anakinra par rapport au groupe placebo (> 10 %) étaient des événements gastrointestinaux (66 % vs 53,8 %), infectieux (33,3 % vs 23,1 %) et du système nerveux central (50 % vs 38,5 %). Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe placebo par rapport au groupe anakinra étaient des affections musculosquelettiques (61,5 % vs 41,7 %). Le détail et la fréquence des événements indésirables parmi ces groupes d'affections ne sont pas connus.

La publication rapporte des proportions d'événements indésirables considérés comme liés au traitement par l'investigateur de 16,7 % dans le groupe anakinra et de 30,8 % dans le groupe placebo.

Les pourcentages d'EI d'intensité modérée étaient similaires entre les groupes (33,3 % vs 38,5 %). Aucun EI sévère de même qu'aucun EI grave n'a été rapporté dans cette étude.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

KINERET (anakinra) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 4.9 du 28 février 2019) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Réactions au site d'injection</li><li>- Immunogénicité</li><li>- Infections graves</li><li>- Neutropénie</li><li>- Allergies</li><li>- Affections hépatiques</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumeurs malignes</li><li>- Syndrome d'activation macrophagique</li><li>- Erreur médicamenteuse/réutilisation d'une seringue usagée</li><li>- Evènements pulmonaires (maladie pulmonaire interstitielle, hypertension pulmonaire, protéinose alvéolaire)</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Femmes enceintes ou allaitantes</li><li>- Patients avec infections chroniques</li><li>- Cancer préexistant</li><li>- Interaction avec les vaccins vivants</li></ul>

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance sont également issues du dernier rapport de pharmacovigilance (PSUR n°21) couvrant la période du 2 mai 2016 au 1<sup>er</sup> mai 2019.

Lors de la période couverte par ce PSUR :

- l'exposition au médicament (calculée sur la base du nombre d'unités vendues et de la posologie) a été estimée à 29 006 patients-année (soit une exposition cumulée depuis la première AMM de KINERET de 113 414 patients-année, dont 59 306 en Europe) ;
- 3 097 événements indésirables (dont 1 495 graves) ont été rapportés (soit un nombre cumulé de 20 312 EI dont 6 112 EIG depuis la première AMM de KINERET)
- Des événements indésirables touchant plus particulièrement les SOC :
  - o troubles généraux et anomalies au site d'administration (environ 40 % des EI)
  - o les infections (> 10 % des EI)

- les affections musculosquelettiques et systémiques (entre 5 et 10 % des EI)
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané (entre 5 et 10 % des EI)
- 2 nouveaux signaux de tolérance ont été mis en évidence :
  - une maladie inflammatoire intestinale<sup>17</sup>. L'étude de ce cas menée par le laboratoire a conclu qu'il n'y avait pas de relation causale dans la littérature préclinique et que les quelques cas révélés en clinique ne permettaient pas de conclure à une relation causale entre l'anakinra et une maladie inflammatoire de l'intestin. Le signal a été clos.
  - des troubles pulmonaires chez les jeunes patients atteints de maladie de Still <sup>18,19,20</sup>. L'évaluation du signal a abouti à la mise à jour des documents de références (ajout de certains événements pulmonaires au CDS) et a été ajouté comme risque potentiel dans le PGR. Le signal a été clos.
- Des modifications de RCP ont été réalisées concernant la tolérance de l'anakinra :
  - L'ajout d'informations concernant le risque infectieux et le SAM chez les patients atteints d'AJIs dans le chapitre « mise en garde et précautions d'emploi »
  - L'ajout du risque d'affections hépatiques dans la maladie de Still survenant généralement lors du 1<sup>er</sup> mois de traitement par KINERET dans le chapitre « mise en garde et précautions d'emploi »,
  - Le déplacement du chapitre « effets indésirables » au chapitre « mise en garde et précautions d'emploi » des informations concernant un risque supérieur de développer un lymphome chez les patients atteints de PR et un risque supérieur de développer un SAM chez les patients avec maladie de Still,
  - la suppression de la mention concernant les décès liés aux infections sévères dans les essais cliniques pour les patients atteints de PR dans le chapitre « effets indésirables » ;
- Aucune action de sécurité n'a été conduite.

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

Dans les études contrôlées contre placebo menées sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Kineret ont été des réactions au point d'injection (RPI), d'intensité légère à modérée chez la majorité des patients. La réaction au point d'injection a constitué le motif le plus fréquent de sortie d'étude chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par Kineret. L'incidence des réactions indésirables graves chez les patients traités avec la dose recommandée de Kineret (100 mg/jour) a été comparable à celle constatée dans le groupe placebo (7,1 % vs 6,5 % dans le groupe placebo).

L'incidence des infections graves a été plus élevée chez les patients traités par Kineret par rapport aux patients sous placebo (1,8 % vs 0,7 %). Une réduction du nombre de PNN a été plus fréquemment observée chez les patients traités par Kineret que chez ceux sous placebo.

[...]

Les données relatives aux événements indésirables observés chez les patients atteints de FMF reposent sur les événements indésirables déclarés et les études publiées après la commercialisation.

Aucun élément provenant de ces études ou des notifications d'effets indésirables post-commercialisation n'indique que le profil de sécurité global, chez les patients atteints de CAPS, de FMF ou de la maladie de Still, serait différent de celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, [...].

<sup>17</sup> Hügle B *et al.* Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2017, 15:16

<sup>18</sup> Saper V *et al.* Lung disease in SJIA: Case series progress report. Poster presented at the CARRA meeting in San Diego, CA, November 6, 2017

<sup>19</sup> Saper V *et al.* Update on Lung Disease in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA). Abstract presented at CARRA 2018 Annual Scientific Meeting. Denver, Co, April 12-15, 2018. Abstract number: 4

<sup>20</sup> Batu ED *et al.* Pulmonary involvement in children with rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology* 2017, 15(Suppl 1):P111

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

[...]

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations	Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Augmentation des enzymes hépatiques
	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hépatite non infectieuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Réaction au site d'injection
	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Rash
Investigations	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Augmentation de la cholestérolémie

### Infections graves

L'incidence des infections graves dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde à la posologie recommandée (100 mg/jour) a été de 1,8 % chez les patients traités par Kineret et de 0,7 % chez les patients sous placebo. Sur une période d'observation de trois ans, le taux d'infections graves est resté stable. Les infections rapportées ont été principalement bactériennes, telles que cellulites, pneumonies et infections ostéo-articulaires. La plupart des patients ont continué le traitement à l'étude après guérison de l'infection.

[...]

Au cours des études cliniques et de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas d'infections opportunistes incluant des infections fongiques, mycobactériennes, bactériennes et virales ont été observées. Ces infections ont été retrouvées quels que soient les organes concernés, chez des patients recevant Kineret seul ou en association avec des agents immunosuppresseurs.

### Neutropénie

Dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées versus placebo, le traitement par Kineret a été associé à de faibles diminutions des valeurs moyennes obtenues pour la numération leucocytaire totale et pour le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN). Une neutropénie (PNN  $< 1,5 \times 10^9/L$ ) a été observée chez 2,4 % des patients traités par Kineret contre 0,4 % des patients sous placebo. Aucun de ces patients n'a subi d'infection grave associée à la neutropénie.

[...]

### Thrombopénie

Au cours des études cliniques conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une thrombopénie a été rapportée chez 1,9 % des patients traités contre 0,3 % dans le groupe placebo. La thrombopénie était légère, c'est-à-dire avec une numération plaquettaire  $> 75 \times 10^9/L$ . Une thrombopénie légère a également été observée chez les patients atteints de CAPS.

Au cours de l'utilisation post-marketing de Kineret, des cas de thrombopénie ont été rapportés, dont occasionnellement des cas de thrombopénie grave (c'est-à-dire avec une numération plaquettaire  $< 10 \times 10^9/L$ ).

### Réactions allergiques

Des réactions allergiques, comprenant réactions anaphylactiques, angiooedème, urticaire, rash et prurit, ont été rapportées dans des cas peu fréquents avec Kineret. La majorité de ces réactions étaient de nature maculopapulaire ou urticaire.

[...]

Parmi les 12 patients atteints de FMF traités pendant 4 mois par Kineret au cours d'une étude contrôlée randomisée qui a été publiée, aucun événement allergique n'a été décrit comme étant grave et aucun événement n'a nécessité l'interruption du traitement par Kineret.

### Immunogénicité

Lors des essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 3% des patients adultes ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisants anti-anakinra, au moins une fois durant l'étude. L'apparition des anticorps a été transitoire et n'a pas été associée à des effets cliniques indésirables ou à une diminution de l'efficacité. De plus, dans un essai clinique mené en pédiatrie, 6 % des 86 patients atteints d'AJI, n'incluant aucun des 15 patients atteints du sous-type systémique de l'AJI, ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisants anti-anakinra au moins une fois durant l'étude.

[...]

### Événements hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un patient atteint d'AJI systémique qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus.

Suite à la commercialisation, des cas post-marketing d'hépatites non infectieuses isolés ont été notifiés. Les événements hépatiques observés au cours de l'utilisation post-marketing ont été principalement signalés chez des patients traités pour une maladie de Still et chez des patients présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par Kineret.

### Réactions au point d'injection

Les RPI apparaissent généralement dans les 2 semaines suivant le début du traitement et disparaissent sous 4 à 6 semaines. La survenue de RPI chez des patients exempts de cette réaction a été peu fréquent après le premier mois de traitement.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'effet indésirable, lié au traitement par Kineret, rapporté le plus fréquemment et le plus régulièrement a été la RPI. La majorité des RPI (95 %) rapportées étaient d'intensité légère à modérée. Celles-ci se caractérisaient généralement par une ou plusieurs des manifestations suivantes : érythème, ecchymoses, inflammation et douleur. À la posologie de 100 mg/jour, 71 % des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ont développé une RPI versus 28 % des patients sous placebo.

[...]

Chez les patients atteints de FMF, la nature et la fréquence des RPI sont similaires à celles des RPI observées dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et de l'AJI systémique. Des arrêts du traitement en raison de RPI ont également eu lieu chez des patients atteints de FMF.

### Augmentation de la cholestérolémie

Au cours des études cliniques conduites chez 775 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par doses quotidiennes de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, une augmentation, non dose-dépendante, de 2,4 % à 5,3% du taux de cholestérol total a été observée deux semaines après le début du traitement par Kineret. Une augmentation similaire a également été observée après 24 semaines de traitement. Le traitement par placebo (n = 213) a entraîné une baisse d'environ 2,2 % du taux de cholestérol total à la semaine 2 et de 2,3 % à la semaine 24. Aucune donnée n'est disponible concernant le cholestérol LDL ou HDL.

## Population pédiatrique

Kineret a été étudié jusqu'à 5 ans chez 36 patients atteints de CAPS, 15 patients atteints d'AJI systémique et 71 patients atteints d'autres formes d'AJI, âgés de 8 mois à moins de 18 ans. Hormis les infections et leurs symptômes, qui ont été signalés plus fréquemment chez les patients de moins de 2 ans, le profil de sécurité était similaire dans toutes les tranches d'âge pédiatriques. Le profil de sécurité s'est révélé similaire chez les patients pédiatriques et adultes. Aucune nouvelle réaction indésirable cliniquement significative n'a été observée.

## **07.4 Données d'utilisation**

Pour rappel, la spécialité KINERET (anakinra) est utilisée hors-AMM dans le traitement de la FMF depuis de nombreuses années. De nombreuses études observationnelles concernant son utilisation en pratique clinique sont disponibles dans la littérature. Parmi celles soumises dans le présent dossier de demande de remboursement, seules deux sont décrites brièvement ci-dessous en raison de leur méthodologie jugée acceptable et compte tenu de la faible quantité de données robustes disponibles dans cette maladie rare.

### **7.4.1 Etude transversale de Rossi-Semerano *et al.* 2015<sup>12</sup>**

L'étude de Rossi-Semerano *et al.* 2015 est une étude observationnelle transversale rétrospective menée entre janvier 2011 à janvier 2013 évaluant l'utilisation hors-AMM des anti-IL1 en France après janvier 2005.

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance des anti-IL1 en condition réelle d'utilisation dans les maladies inflammatoires rares et de collecter des données descriptives sur les patients (adultes et pédiatriques) traités hors-AMM par ces médicaments en France.

Un questionnaire à destination des médecins était disponible en ligne ([www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)) afin de collecter des informations concernant les caractéristiques des patients, le type de maladies auto-inflammatoires rares, les traitements anti-IL1 reçus (type, dose, durée, effet sur la maladie et EI). La réponse au traitement était évaluée rétrospectivement de façon non standardisée mais délimitée par des critères communs à toutes les maladies inflammatoires (critères cliniques et normalisation de la CRP < 10 mg/L notamment). La réponse devait être définie comme complète, partielle ou en échec par les médecins interrogés.

Au total, 189 patients issus de 38 centres ont été inclus dans l'étude, dont 14 avaient une FMF.

Parmi les 14 patients atteints de FMF, la majorité était des femmes (78 % ; n = 11). L'âge médian était de 21,1 ans (min-max : 5,9 - 60,8) et la durée médiane de la maladie était de 13,1 ans (min-max : 5,3 - 42,9). Le nombre de patients pédiatrique n'est pas connu. Aucune précision n'a été apportée quant aux antécédents de traitement par colchicine chez les patients inclus dans cette étude.

Au total, 13 patients ont reçu l'anakinra (dont 3 ont reçu par la suite du canakinumab) et 1 seul patient a reçu du canakinumab sans recevoir par la suite de l'anakinra. Le traitement par anakinra avait été administré à la dose de 100 mg/ jour chez les adultes.

Parmi les 13 patients atteints de FMF et traités par anakinra, le traitement a été reçu pendant 390 jours en médiane. A noter que 10 patients (83,3 %) ont reçu un traitement concomitant dont 8 (61,5 %) de la colchicine, 4 (33,3 %) des corticoïdes et 2 (16,7 %) des traitements de fond conventionnels (csDMARD).

Au total, 6 patients (46,2 %) ont eu une réponse complète, 6 patients ont eu une réponse partielle et 1 patient n'a pas eu de réponse. A la date de l'analyse, 7 patients étaient toujours sous traitement et 6 avaient arrêté le traitement (dont 3 ont reçu par la suite du canakinumab). Les raisons d'arrêt du traitement étaient pour 50 % d'entre eux (n = 3) des événements indésirables, l'inefficacité du traitement (n = 1), la volonté du patient (n = 1) et le passage au traitement à la demande (n = 1).

Concernant les données de tolérance, celles inhérentes à la FMF n'étaient pas disponibles spécifiquement. Il est précisé que 58 % des patients ayant reçu l'anakinra (toutes indications confondues) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents étaient des réactions au site d'injection (39 %) et des douleurs à l'injection (36 %) et des élévations des transaminases (7 %). Les événements indésirables étaient plus fréquents chez les enfants que chez les adultes (90,2 % vs 48,2 %) en raison de plus de réactions et de douleurs au site d'injection ainsi que d'élévations des transaminases. Au total, 9 % des patients ont eu un événement indésirable grave, principalement des infections sévères (5,1 %). A noter enfin qu'EIG (œdème de Quincke) a été rapporté chez 1 patient adulte traité par anakinra.

#### 7.4.2 Etude transversale de Akar *et al.* 2017<sup>13</sup>

L'étude d'Akar *et al.* 2017 est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, menée en Turquie dont les objectifs sont d'évaluer l'utilisation hors-AMM, l'efficacité et la tolérance des anti-IL1 dans le traitement des patients atteints de FMF.

Au total, 21 centres appartenant à une plateforme turque d'investigation en rhumatologie ont participé à l'étude. Les critères de choix de ces centres ne sont pas connus.

Les dossiers médicaux de patients atteints de FMF ayant reçu un anti-IL1 pendant au moins 6 mois ont été analysés afin de relever les caractéristiques démographiques des patients, les antécédents familiaux, les comorbidités, l'âge de début des crises et l'âge au diagnostic, les caractéristiques cliniques de la FMF, les antécédents de traitement pour la FMF, le type et la dose du traitement anti-IL1 ainsi que les raisons de son introduction et la tolérance. Les dates de recherche et de recueil ne sont pas connues.

Au total, 172 patients ont été inclus dans cette étude dont 83 femmes (48 %). Les patients avaient un âge moyen de 36,2 ans (min-max : 18 – 68) et avaient tous reçu un anti-IL1 pendant plus de 6 mois conformément aux critères de sélection. L'âge moyen de début des crises était de 12,6 ans (min-max : 1 – 48) et 85 % avaient une mutation M694V. Les symptômes de la FMF comprenaient principalement de la fièvre (9 %), une péritonite (82 %), des arthrites (69 %) et une pleurite (48 %). Près d'un tiers des patients présentaient une amyloïdose et 18 % une maladie rénale chronique. Un antécédent familial de FMF avait été relevé dans 69 % des cas. Concernant les antécédents de traitement, 95 % des patients avaient reçu de la colchicine (dose moyenne 1,7 mg/jour).

Parmi les 172 patients, 151 patients (88 %) ont été traités par anakinra dont 145 patients (84 %) l'avaient reçu à la dose de 100 mg/jour. La raison de l'introduction d'un anti-IL1 était la résistance à la colchicine pour 68 % des patients le développement d'une amyloïdose pour 12 % des patients et ces deux raisons réunies pour 16 % des patients.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées de façon groupée quel que soit le traitement anti-IL1 reçu (anakinra ou canakinumab). La durée moyenne du traitement anti-IL1 a été de 19,6 mois (min-max : 6-98). Le nombre moyen de crises annuelles était de 16,8 avant traitement et de 2,4 après traitement anti-IL1. Plus précisément 61 patients (42,1 %) n'avaient plus de crises après traitement, 71 patients (49,7 %) avaient moins de 6 crises par an et pour 11 patients (8 %), la fréquence des crises n'avait pas été modifiée par le traitement anti-IL1. Les taux de CRP (49,4 vs 9,3 mg/L), la VS (43,2 vs 18,7 mm/h) et la protéinurie urinaire sur 24h (5,46 vs 3,56 mg) ont semblé également significativement diminués après traitement par anti IL1.

Concernant la tolérance, des événements indésirables ont été rapportés chez 24 des 143 patients (17 %) pour lesquels des données étaient disponibles. Au total, 4 de ces EI étaient graves, dont 3 sont survenus chez des patients traités par anakinra (réaction anaphylactoïde, neutropénie et pneumonie). Les autres EI étaient principalement des réactions au site d'injection (n = 17 dont 16 pour l'anakinra). A noter également 1 cas d'infection herpétique, 1 cas de cellulite et 1 cas de psoriasis avec l'anakinra. Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 11 patients.

## 07.5 Résumé & discussion

La spécialité **KINERET (anakinra) 100 mg/0,67 mL, solution injectable en seringue préremplie**, a obtenu en avril 2020 une extension d'indication dans « le traitement des patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) » sur la base d'un dossier bibliographique et en raison de son usage bien établi.

Aucun développement n'a en effet été mené par le laboratoire dans cette indication, cette spécialité étant utilisée hors-AMM depuis de nombreuses années et recommandée au niveau national et européen chez les rares patients ayant une résistance à la colchicine, au même titre qu'ILARIS (canakinumab), l'autre anti-IL1 disponible dans cette indication.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que l'AMM à savoir chez les patients atteints de FMF ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine.

A noter que depuis le décret d'août 2020, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande sont issues d'une étude clinique institutionnelle, randomisée, comparative versus placebo menée chez des patients adultes atteints de FMF (Ben-Zvi *et al.* 2017) ainsi que de plusieurs études observationnelles décrivant l'utilisation hors-AMM de l'anakinra dans différents pays. Parmi ces dernières, deux études (l'une française : Rossi-Semerano *et al.* 2015 ; l'autre turque : Akar *et al.* 2017) ont été prises en compte en raison de leur méthodologie jugée satisfaisante et compte tenu du peu de données disponibles dans l'indication.

### ► Efficacité

#### ▪ Etude de Ben-Zvi *et al.* 2017

L'étude de Ben-Zvi *et al.* 2017 est une étude clinique institutionnelle, randomisée, comparative par rapport au placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles dans 1 seul centre en Israël. Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anakinra chez des patients adultes atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistante à la colchicine pendant 4 mois.

Au total, 25 patients adultes avec un diagnostic de FMF selon les critères de Tel Hashomer ont été inclus (sur les 40 initialement prévus), 12 dans le groupe anakinra et 13 dans le groupe placebo. Les patients étaient en majorité des femmes (56 %) d'âge moyen environ 37 ans. Les patients étaient porteurs d'au moins 2 mutations MEFV et 75 % avaient un génotype homozygote. Ils avaient en moyenne 5 crises par mois et étaient tous considérés comme résistants à la colchicine.

Le traitement était auto-administré par le patient par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg / jour conformément à la posologie validée par l'AMM.

Les résultats sur le premier critère de jugement principal ont montré la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo en termes de nombre moyen de crises par patient et par mois (1,7 vs 3,5 ;  $p = 0,037$ ).

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les analyses portant sur le second critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires.

Concernant le second critère de jugement principal, les résultats ont suggéré la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo en termes de nombre de patients avec < 1 crise par mois (6 patients dans le groupe anakinra vs 0 patients dans le groupe placebo),

Concernant les traitements concomitants reçus, tous les patients avaient reçu de la colchicine avec des doses moyennes de 2,2 et 2,1 mg/ jour respectivement dans les groupes anakinra et placebo. De plus, 92 % des patients des deux groupes avaient reçu au moins un autre traitement concomitant.

### ▪ **Etudes observationnelles**

L'étude de Rossi-Semerano *et al.* 2015 est une étude observationnelle transversale menée de janvier 2011 à janvier 2013 évaluant rétrospectivement l'utilisation hors-AMM, l'efficacité et la tolérance des anti-IL1 en condition réelle d'utilisation en France dans le traitement des patients (adultes et enfants) atteints de maladies inflammatoires rares dont la FMF.

Au total, 189 patients issus de 38 centres ont été inclus dans l'étude, dont 14 avaient une FMF. La majorité des patients FMF était des femmes (78 % ; n = 11) d'âge médian 21,1 ans (min-max : 5,9 - 60,8).

Parmi ceux-ci, 13 patients ont reçu de l'anakinra à la dose de 100 mg/ jour (conformément à l'AMM) pendant 390 jours en médiane.

Parmi les 13 patients ayant reçu de l'anakinra, 6 patients (46,2 %) ont eu une réponse complète, 6 patients ont eu une réponse partielle et 1 patient n'a pas eu de réponse. De plus, 7 patients étaient toujours sous traitement.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu notamment du caractère exploratoire de ce type d'étude, du faible nombre de patients traités par anakinra, du pourcentage non négligeable de patient traités concomitamment par corticoïdes et/ou csDMARD et de l'absence de standardisation de la réponse au traitement.

Le nombre de patients pédiatriques inclus dans l'étude ainsi que les résultats d'efficacité inhérents à cette population ne sont pas rapportés.

L'étude d'Akar *et al.* 2017 est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique dont les objectifs étaient d'évaluer l'utilisation hors-AMM, l'efficacité et la tolérance des anti-IL1 dans le traitement des patients atteints de FMF. L'étude a été menée dans 21 centres en Turquie sur la base de dossiers médicaux de patients atteints de FMF ayant reçu un anti-IL1 pendant au moins 6 mois.

Au total, 172 patients ont été inclus dans cette étude dont 83 femmes (48 %) d'âge moyen 36,2 ans (min-max : 18 – 68). Parmi ceux-ci, 151 patients (88 %) ont été traités par anakinra dont 145 patients (84 %) l'avaient reçu à la dose de 100 mg/jour conformément à son AMM.

La durée moyenne du traitement anti-IL1 a été de 19,6 mois (min-max : 6-98). Le nombre annuel moyen de crises était de 16,8 avant traitement et de 2,4 après traitement anti-IL1. De plus, 61 patients (42,1 %) n'avaient plus de crises après traitement et 71 patients (49,7 %) avaient moins de 6 crises par an. La CRP, la VS et la protéinurie urinaire sur 24h semblaient également diminués après traitement par anti-IL1.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu notamment du caractère exploratoire de ce type d'étude et de l'absence de résultats spécifiquement chez les patients traités par anakinra (résultats groupés).

### ► **Tolérance**

Les données de tolérance rapportées dans l'étude clinique de Ben-Zvi *et al.* 2017 et les études observationnelles décrites ci-dessus sont parcellaires mais semblent néanmoins cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'anakinra dans ses autres indications.

Il a été principalement noté des réactions/douleurs au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux et des infections. Les EI graves étaient peu fréquents (réactions anaphylactoïdes et œdème de Quincke, neutropénie et pneumonie).

Selon l'étude de Rossi-Semerano *et al.* 2015, les événements indésirables étaient plus fréquents chez les enfants que chez les adultes.

En plus des EI susmentionnés, le RCP fait également état d'affections hépatiques (hypercholestérolémie, augmentation des transaminases et hépatites), de thrombopénies, de céphalées et de réaction allergiques. Ces événements font pour la plupart parti des risques importants identifiés dans le PGR.

A noter que les risques importants potentiels du PGR de tumeur maligne, de syndrome d'activation macrophagique et d'événement pulmonaire n'ont pas été retrouvés dans les études décrites dans le présent avis mais sont surveillés dans le cadre de la surveillance de routine.

### ► **Discussion**

Au total, compte tenu :

- de l'usage hors-AMM depuis plusieurs années de l'anakinra (KINERET) dans le traitement des patients adultes et enfants atteints de FMF résistante à la colchicine et de la

- reconnaissance de cet usage dans les recommandations nationales et européennes et par les experts,
- de l'absence de données robustes concernant l'efficacité et la tolérance de cette spécialité dans le traitement de la FMF en l'absence de développement mené par le laboratoire et du caractère exploratoire des données issues de la littérature,
  - des résultats de l'étude clinique, randomisée, contrôlée versus placebo menée en double aveugle en Israël (Ben-Zvi *et al.* 2017) montrant néanmoins la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de FMF résistante à la colchicine en termes de nombre de crises (principalement des crises articulaires), et malgré les limites de cette étude, notamment :
    - o le faible nombre de patients inclus,
    - o l'absence de mention d'un protocole et d'un plan d'analyse statistique établis *a priori* nécessaires à la démarche hypothético-déductive,
    - o l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples,
    - o le caractère post-hoc de certaines analyses effectuées,
    - o les différences entre les groupes à l'inclusion concernant les paramètres biologiques de l'inflammation (CRP et VS),
    - o le suivi limité à 4 mois,
  - de l'absence de conclusion formelle ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu notamment du faible effectif de cette analyse et de l'absence d'objectifs pré-spécifiés pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats,
  - de la transposabilité non assurée des résultats de cette étude menée en Israël à la pratique clinique en France considérant les différences épidémiologiques existantes,
  - des résultats de plusieurs études observationnelles rétrospectives montrant l'utilisation hors-AMM de l'anakinra en France et suggérant son efficacité malgré le caractère exploratoire de ce type d'étude, les traitements concomitants reçus et les résultats groupés (canakinumab et anakinra) ne permettant pas d'attribuer ces résultats avec certitude à l'anakinra,
  - de l'absence de comparaison (directe ou indirecte) à la spécialité ILARIS (canakinumab), comparateur cliniquement pertinent chez les patients résistants à la colchicine,
  - de l'absence de données spécifiques concernant :
    - o les patients pédiatriques (très peu de cas dans la littérature fournie),
    - o le risque de survenue d'amylose, principale complication de la FMF,
    - o le maintien de l'efficacité à long terme,
    - o l'utilisation de l'anakinra en monothérapie,
    - o les patients intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine,
  - des données de tolérance cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'anakinra dans ses autres indications, principalement marqué par des réactions et douleurs au point d'injection, des neutropénies et des infections.
  - des modalités d'administration par voie sous-cutanée permettant une auto-administration par le patient mais le caractère quotidien des injections de KINERET (anakinra) comparativement aux injections mensuelles d'ILARIS (canakinumab),

l'impact de KINERET (anakinra) sur la morbidité et/ou la qualité de vie des patients atteints de FMF 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, KINERET (anakinra) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en cas de résistance, d'intolérance ou de contre-indication à la colchicine.

## 07.6 Programme d'études

D'après les informations communiquées par le laboratoire aucune étude n'est actuellement en cours dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). La spécialité KINERET (anakinra) ne fait l'objet d'aucun développement dans une autre indication.

A noter que deux études cliniques multicentriques incluant des centres français sont actuellement en cours dans le traitement de la Covid-19.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après les recommandations de prise en charge<sup>8,9</sup>, en l'absence de traitement curatif, la prise en charge repose sur le traitement symptomatique des crises et leur prévention dans le but d'éviter les complications notamment liées à l'amylose et de préserver la qualité de vie des patients.

Le traitement de la crise de FMF repose sur un traitement symptomatique exclusivement. Les accès inflammatoires nécessitent le repos et justifient un arrêt de travail ou des activités scolaires pendant la durée des symptômes. Le traitement des accès inflammatoires fait appel aux antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la corticothérapie la plus courte possible. Les AINS améliorent les symptômes chez la plupart des patients mais permettent rarement une rémission complète. Un effet bénéfique des corticoïdes est rapporté mais le risque de corticodépendance/résistance limite leur utilisation au long cours. Des thérapies adjuvantes de gestion du stress et de la douleur peuvent aussi être proposées.

Concernant les traitements de fond, en dehors de l'anakinra (anti-IL1) deux autres spécialités disposent à ce jour d'une AMM dans la FMF, la colchicine et le canakinumab (ILARIS, anti-IL1). Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré en 2013<sup>8</sup> ainsi que les recommandations de la ligue européenne de lutte contre les rhumatismes inflammatoires (EULAR) de 2016<sup>9</sup>, la colchicine est efficace en prévention des crises et de l'amylose. Elle est recommandée en 1<sup>ère</sup> intention et doit être prise à vie quotidiennement. L'insuffisance rénale et hépatique sévères sont néanmoins des contre-indications à son utilisation.

Chez les rares patients (3 à 5 %) non répondeurs ou résistants à la colchicine<sup>10</sup>, les traitements biologiques, notamment les anti-IL 1 (canakinumab et anakinra) doivent être envisagés. Ils doivent être administrés tant que possible en association avec la colchicine afin de réduire le risque d'amylose (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication à celle-ci). En l'absence de données comparatives, l'anakinra et le canakinumab sont des options pouvant être utilisées au même stade de la stratégie.

Le PNDS préconise enfin que la décision de mise sous thérapeutique alternative à la colchicine soit prise que par un centre de référence ou de compétence ou à défaut au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec établissement d'un compte rendu pour notification au centre de compétence ou de référence.

Selon le PNDS, les autres thérapeutiques proposées dans la littérature ont des effets controversés et ne peuvent être recommandés (corticoïdes, interféron alpha, thalidomide, anti TNF alpha, ...)

### **Place de KINERET (anakinra) dans la stratégie thérapeutique :**

**KINERET (anakinra) est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, au même titre qu'ILARIS (canakinumab), à réserver aux patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine, compte tenu :**

- **d'un usage bien établi en pratique clinique chez ces patients et de la reconnaissance de cette utilisation par les recommandations nationales et européennes et par les experts,**
- **et de son efficacité documentée dans la littérature malgré le faible niveau de preuve des données disponibles ; l'étude clinique de Ben-Zvi *et al.* 2017 et les nombreuses études observationnelles.**

**Conformément à l'étude de Ben-Zvi *et al.* 2017 et au RCP, la Commission recommande que l'anakinra (KINERET) soit utilisé, tant que possible, en association avec la colchicine, seul traitement à avoir démontré une efficacité sur la survenue de l'amylose.**

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

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie auto-inflammatoire rare qui peut être invalidante, entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et engager le pronostic vital en cas de survenue d'une amylose.

► KINERET (anakinra) est un traitement à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints de FMF résistants, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine au regard de son utilisation en pratique clinique rapportée par les experts et des données de la littérature notamment l'étude de Ben-Zvi *et al.* 2017 et les études observationnelles malgré leur faible niveau de preuve.

► Il existe une seule alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans le traitement des patients atteints de FMF résistants, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine : la spécialité ILARIS (canakinumab).

► KINERET (anakinra) est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, au même titre que la spécialité ILARIS (canakinumab), à réserver aux patients ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine. (cf. rubrique 08 du présent avis)

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie liée à la dégradation de la qualité de vie et au risque de survenue d'une amylose qui peut engager le pronostic vital,
  - de sa rareté,
  - du besoin médical partiellement couvert par la colchicine et par la spécialité ILARIS (canakinumab) chez les patients résistants à la colchicine,
  - de l'impact suggéré de KINERET (anakinra) sur le nombre de crises étayé par les données de la littérature et l'utilisation en pratique clinique hors-AMM,
  - de l'absence de démonstration robuste d'un impact favorable sur la qualité de vie et de l'absence de données sur la prévention de l'amylose secondaire (complication majeure),
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...) et des injections SC quotidiennes comparativement aux injections SC mensuelles d'ILARIS (canakinumab),
  - de la réponse partielle au besoin médical identifié chez les rares patients résistants à la colchicine, au même titre qu'ILARIS (canakinumab),
- KINERET (anakinra) 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 KINERET (anakinra) est important dans le traitement des patients atteints de FMF ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients atteints de FMF ayant une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine et aux posologies de l'AMM.**

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

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité par rapport au placebo dans l'étude clinique institutionnelle de Ben-Zvi *et al.* 2017 en termes de nombre moyen de crises mensuelles (1<sup>er</sup> critère de jugement principal) et des données observationnelles suggérant son intérêt clinique,

mais considérant :

- les limites méthodologiques de l'étude clinique et le faible niveau des données observationnelles,
- l'absence de données comparatives à ILARIS (canakinumab), seul comparateur cliniquement pertinent chez les patients résistants à la colchicine,
- l'absence de démonstration de la prévention de l'amylose secondaire, complication majeure susceptible d'engager le pronostic vital et,
- le caractère quotidien des injections sous-cutanées de l'anakinra comparativement aux injections mensuelles du canakinumab,

**KINERET (anakinra) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la FMF chez les patients résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine.**

## 09.3 Population cible

La population cible de KINERET (anakinra) est représentée par les patients atteints de FMF ayant eu une résistance, une intolérance ou une contre-indication à la colchicine.

Selon le PNDS, la FMF est la plus fréquente des maladies héréditaires auto-inflammatoires en France avec entre 5 000 et 10 000 personnes atteintes dont 3 à 5% des patients ont une résistance et/ou une intolérance à la colchicine soit entre 150 et 500 patients<sup>8</sup>.

Aucune donnée épidémiologique relative à la prévalence des patients ayant une contre-indication à la colchicine n'est disponible à ce jour.

**Par conséquent, la population cible de KINERET (anakinra) dans le traitement de la FMF chez les patients résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine est estimée entre 150 et 500 patients.**

# 010 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.

### ► Demande de données

Conformément à la demande faite pour ILARIS (canakinumab) dans cette maladie, la Commission souhaite la mise en place d'un registre de suivi des patients atteints de FMF et traités par KINERET (anakinra). Ces données devront permettre de documenter les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, les traitements antérieurs, les conditions d'arrêt du traitement, l'efficacité et la tolérance à long terme.

## ► Autres demandes

La Commission recommande :

- que la décision d'instauration du traitement par KINERET (anakinra) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la FMF et,
- que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'anakinra (ainsi qu'avec les autres traitements de fond biologiques).

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 31 juillet 2020 Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>KINERET 100 mg/0,67 mL, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie en verre de 0,67 mL (CIP : 34009 277 319 5 2) Boîte de 7 seringues préremplies en verre de 0,67 mL (CIP : 34009 277 320 3 4) Boîte de 28 seringues préremplies en verre de 0,67 ml (CIP : 34009 277 322 6 3)
<b>Demandeur</b>	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 08/03/2002 (polyarthrite rhumatoïde) Extensions d'indication : <ul style="list-style-type: none"><li>- 15/11/2013 : CAPS (adulte et enfant y compris le nourrisson à partir de 8 mois pesant au moins 10 kg)</li><li>- 06/04/2018 : maladie de Still (adulte et enfant y compris le nourrisson à partir de 8 mois pesant au moins 10 kg)</li><li>- 28/04/2020 : FMF (objet du présent avis)</li></ul> PGR européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie.  Médicament d'exception
<b>Code ATC</b>	L04AC03

\* cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire.