

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ILARIS** (canakinumab), inhibiteur de l'interleukine 1

**Progrès thérapeutique modéré, comme ROACTEMRA, dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants de 2 ans et plus, ayant une réponse inadéquate à un traitement par AINS et corticoïdes systémiques.**

#### L'essentiel

- ▶ ILARIS a désormais l'AMM dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez l'enfant à partir de 2 ans, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.
- ▶ Dans 2 études, il a montré son efficacité versus placebo sur un critère global pédiatrique (ACR 30). Son utilisation doit tenir compte des risques infectieux et de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique.

#### Indications préexistantes

- Traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), des crises fréquentes d'arthrite goutteuse.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) a pour objectif de contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie).
- Les traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) sont des traitements de première intention. Les arthrites nécessitent des antalgiques, parfois associés à des injections intra-articulaires de corticoïdes.
- Les traitements de fond tels que le méthotrexate et les anti-TNF $\alpha$  ont une AMM uniquement dans les AJIS d'évolution polyarticulaire. Selon les experts, leur utilisation dans l'AJI est possible dans les formes peu inflammatoires d'évolution polyarticulaire, mais leur efficacité est inconstante. L'anakinra (KINERET, antagoniste du récepteur de l'IL1) n'a pas d'AMM dans l'AJI, mais est proposé sur avis d'experts, au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA, anti-IL 6) qui a l'AMM dans cette indication, dans les formes d'AJIS accompagnées de signes systémiques persistants.

#### ■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Le canakinumab est le premier anti-IL1 à disposer d'une AMM chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un traitement préalable par AINS et corticoïdes systémiques.

Compte tenu en particulier de sa longue demi-vie, son utilisation doit être envisagée en tenant compte des risques infectieux et de la possible survenue d'un syndrome d'activation macrophagique.

#### Données cliniques

- Dans une étude, l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de canakinumab a été évaluée versus placebo. Quarante et un patients qui présentaient une arthrite systémique active avec fièvre, au moins 2 articulations actives et une protéine C réactive supérieure à 30 mg/l, ont été traités une injection sous-cutanée de 4 mg/kg de canakinumab et 43 ont reçu un placebo. Ces patients étaient âgés en moyenne de 9 ans, la majorité 59,5% étaient des filles, la maladie durait depuis plus de 3 ans, 63% étaient traités par le méthotrexate et 70% recevaient une corticothérapie. Après 15 jours, 84% des patients traités par le canakinumab ont présenté une réponse ACR pédiatrique 30 adaptée (critère principal) et 10% avec le placebo, soit une différence absolue en termes de proportion de répondeurs de 73,9% en faveur du canakinumab ( $p < 0,0001$ ).

- Dans une deuxième étude, sur 128 patients sélectionnés comme répondeurs au canakinumab (réponse ACR 30 pédiatrique) qui étaient traités par corticoïdes au moment de leur inclusion dans l'étude, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Parmi eux, 44,5% (57/128) ont diminué avec succès leurs doses de corticoïdes. La dose moyenne de corticoïdes a été réduite de 0,34 mg/kg/j à l'inclusion à 0,05 mg/kg/j. En raison du caractère non comparatif de cette phase, le niveau de preuve de ces résultats est très faible. Dans la deuxième partie de l'étude, 100 patients ont été randomisés pour être traités soit par le canakinumab soit par le placebo. Le délai médian de rechute (critère principal) a été de 236 jours soit 7,9 mois (IC95% : 141 – 449 jours) avec le placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe canakinumab en raison du faible nombre de rechutes observées (< 50%, p=0,0043). La réduction du risque relatif de survenue d'une poussée a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier avec le canakinumab par rapport au placebo à 64 % (HR 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; p = 0,0032).
- Les données issues de la phase de suivi ouverte de ces deux études sont actuellement limitées (durée médiane d'exposition de 49 semaines), elles suggèrent un maintien de l'efficacité de canakinumab.
- Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont été les infections (rhinopharyngites et infections des voies respiratoires hautes). La majorité de ces EI étaient de sévérité légère à moyenne. Douze cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés (10 avec le canakinumab et 2 avec le placebo) dont 2 cas d'évolution fatale (canakinumab : 1 ; placebo : 1). Aucune réaction locale sévère au point d'injection n'a été rapportée au cours des études.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament d'exception.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* est important.
- ILARIS comme ROACTEMRA (tocilizumab), apporte une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du (à compléter) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »