

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ILARIS (canakinumab), inhibiteur de l'interleukine 1

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de 3 syndromes inflammatoires

L'essentiel

- ▶ ILARIS a l'AMM dans le traitement de trois formes de fièvres récurrentes héréditaires chez les adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus :
 - le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS),
 - le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/ le déficit en mévalonate kinase (MKD) et,
 - la fièvre méditerranéenne familiale (FMF).
- ▶ Sa supériorité par rapport au placebo a été démontrée dans ces 3 maladies en termes de résolution de la crise initiale à 15 jours et d'absence de nouvelle poussée dans les 4 mois qui suivent le traitement.
- ▶ ILARIS n'a pas montré d'effet en prévention de l'amylose secondaire, source de morbidité et de mortalité, à long terme.

Indications préexistantes*

- ILARIS a aussi l'AMM en traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, des crises fréquentes d'arthrite goutteuse et l'arthrite juvénile idiopathique systémique

Stratégie thérapeutique

- Le diagnostic et la prise en charge initiale des 3 syndromes relèvent de centres de référence ou de compétence.
- En l'absence de traitement curatif pour ces trois formes de fièvres récurrentes périodiques, la prise en charge repose sur le traitement symptomatique des crises et leur prévention dans le but d'éviter les complications notamment liées à l'amylose et de préserver la qualité de vie des patients.
- Le traitement des accès inflammatoires fait appel aux antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la corticothérapie qui sera la plus courte possible. Des thérapies adjuvantes de gestion du stress et de la douleur peuvent aussi être proposées.
- Il n'existe pas de traitement de fond validé par une AMM dans les TRAPS et les HIDS/MKD. Les produits suivants sont utilisés, hors AMM, en pédiatrie :
 - étanercept (anti-TNF) et anakinra (autre anti-IL 1) dans le TRAPS,
 - anti-TNF (étanercept, adalimumab) et l'anakinra dans le HIDS/MKD.
- La colchicine est le seul traitement de fond spécifique de la FHF, validé par une AMM. L'anakinra (hors AMM) est réservé aux rares patients résistants à la colchicine malgré une observance et une posologie adéquate.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
ILARIS doit être réservé aux patients sévères, avec de fréquents accès fébriles auto-inflammatoires ou avec une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique pour les TRAPS et les HIDS/MKD.
Pour la FMF, ILARIS doit être réservé aux patients résistants ou intolérants à un traitement bien conduit par colchicine.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du canakinumab ont été évaluées dans les trois syndromes périodiques dans une étude réalisée versus placebo en 4 phases et 3 cohortes (une par maladie). Au total, 280 patients ont été inclus. Après 12 semaines d'observation, 181/280 (64,6%) ayant eu une poussée ont été sélectionnés et randomisés pour être traités soit par canakinumab 150 mg toutes les 4 semaines (ou 2 mg/kg chez les patients de ≤ 40 kg) ou par placebo pendant 16 semaines. Puis, les patients répondeurs au canakinumab issus des 3 cohortes ont été randomisés à nouveau en double aveugle pour recevoir soit le canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines soit le placebo pendant 24 semaines supplémentaires. Le critère principal de jugement a été la proportion de patients répondeurs c'est-à-dire obtenant une résolution de la poussée initiale à J15 après le début du traitement et aucune nouvelle poussée de la maladie au cours des 16 premières semaines de traitement. La supériorité du canakinumab par rapport au placebo sur ce critère a été démontrée dans chaque cohorte :
 - 61,3% (19/31) dans le groupe canakinumab versus 6,3% (2/32) dans le groupe placebo dans la cohorte FMF ;
 - 35,1% (13/37) dans le groupe canakinumab versus 5,7% (2/35) dans le groupe placebo dans la cohorte HIDS/MKD ;
 - 45,5% (10/22) dans le groupe canakinumab versus 8,3% (2/24) dans le groupe placebo dans la cohorte TRAPS.
- La capacité du canakinumab à prévenir l'amylose secondaire n'est pas démontrée à ce jour sur la base des données disponibles.
- Le profil de tolérance d'ILARIS est apparu cohérent avec celui déjà connu dans les CAPS. Les données à long terme dans ses indications sont limitées.

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* par ILARIS est important.
- ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de ces trois syndromes inflammatoires (TRAPS, HIDS/MKD et FMF résistante à la colchicine).
- 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 9 novembre 2017 (CT-16220) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »