



Bonjour à tous (adhérents et sympathisants),

L'arrêté du 25 Juin 2010 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est paru au Journal Officiel n°0150 du 1^{er} juillet 2010, page 11952, texte 33. (voir page 2)

Cet arrêté précise que :

- ILARIS 150 mg (canakinumab) poudre pour solution injectable en flacon, des laboratoires Novartis, est désormais en vente au coût de 11.930,94 euros, toutes les huit semaines, taux de remboursement 100 pour cent.
- Il précise également les conditions de prise en charge, l'évaluation du service médical rendu, l'évaluation de l'intérêt thérapeutique, la place dans la stratégie thérapeutique - notamment la comparaison avec l'anakinra (kineret) et le rinolacept (Arcalyst).
- Suivent également des informations sur l'utilisation pratique - posologie, mode d'administration, suivi et durée du traitement.

Toutefois, **mon attention a été attirée** sur les **difficultés de remboursement** de ce médicament d'exception, peut-être dues à la mise en place récente d'ILARIS disponible chez votre pharmacien.

J'ai donc, comme indiqué à la fin de l'arrêté ministériel, adressé un courrier à la Haute Autorité de Santé, DEMESP (direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique) : ci-dessous le texte adressé directement sur la page contact courriel de la HAS :

«Président de l'AMWS-CINCA et atteint du MWS, je viens d'apprendre de la part d'un adhérent que le produit Ilaris des laboratoires Novartis, n'est pas encore accepté au remboursement de la part d'une CPAM.

Pourtant le journal officiel du 1er juillet page 11952 texte 33 indique en annexe II, dans les conditions de prise en charge : médicament d'exception au taux de remboursement de 100 pour 100.

Cet adhérent dispose bien d'une ordonnance délivrée par un spécialiste d'un centre de référence et bénéficie d'une ALD.

Je vous remercie de me tenir au courant en me précisant quelle procédure doit être utilisée pour bénéficier de la prise en charge financière d'Ilaris.»

Dès réception de la réponse de la HAS, je vous l'adresserai.

Pour ceux qui veulent en savoir plus, il existe **un document de l'agence européenne du médicament** qui a autorisé ILARIS (EMA à Londres), notamment à partir de la page 26

Notice informations utilisateur qui vous donnera des indications sur la grossesse, l'allaitement, la fertilité,..... la conduite des véhicules etc....

ci-dessous le lien : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ilaris/emea-combined-h1109fr.pdf>

MAINTENANT, pour éviter toute polémique éventuelle, je vous précise que je vous adresse ces informations afin que vous connaissiez les possibilités de soins qui vous sont maintenant offertes.

En aucun cas il ne s'agit de vous inciter à modifier votre traitement.

Merci de me faire remonter des infos susceptibles de concerner tout le monde, si vous optez pour un changement de traitement.

Bien cordialement,

Paul Rivière

Président de l'AMWS – CINCA

14 rue Panneton 44470 CARQUEFOU - Tél. : 02 40 50 85 30

Courriel amws@orange.fr site www.amws-cinca.eu

L'AMWS-CINCA est référencée à AAS (Annuaire des Associations de Santé), EURORDIS Rare Diseases Europe, et ORPHANET

Déclarée le 21 Juin 2006 à la Préfecture de Nantes, parution au journal officiel du 15 Juillet 2006

Modification des statuts en date du 13 Septembre 2008 parution au J.O. du 6 Décembre 2008

ARRETE

Arrêté du 25 juin 2010 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux NOR: SASS1016264A

La ministre de la santé et des sports et le ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat,

Vu le [code de la santé publique](#) ;

Vu le [code de la sécurité sociale](#) ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des [articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale](#) et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Article 1 [En savoir plus sur cet article...](#)

La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'[article R. 163-2 du code de la sécurité sociale](#) pour ILARIS figure en annexe II du présent arrêté.

Article 2

Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au Journal officiel de la République française.

A N N E X E I (1 inscription)

Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante, pour laquelle la participation de l'assuré est supprimée.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour la spécialité visée ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 397 457 6 3	ILARIS 150 mg (canakinumab), poudre pour solution injectable en flacon (B/1) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS).

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

A N N E X E II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE ILARIS

(Laboratoire Novartis Pharma SAS)

. — Caractéristiques principales

Présentation :

ILARIS 150 mg, poudre pour solution injectable. Boîte de 1 flacon (CIP : 397 457-6). Date de l'AMM (sous circonstances exceptionnelles) : 23 octobre 2009.

Principe actif et mode d'action :

Le canakinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-1 β (1).

Conditions de prescription :

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

(1) Les CAPS syndromes (syndrome périodique associé à la cryopyrine), liés à une mutation génétique induisant la libération excessive et incontrôlée d'interleukine-1 β .

II. — Conditions de prise en charge (2)

Indications prises en charge :

ILARIS est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), incluant :

— le syndrome de Muckle-Wells (MWS) ;

— le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA)/la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID) ;

— les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Médicament d'exception.

Taux de remboursement : 100 %.

(2) Avis de la Commission de la transparence du 10 février 2010.

III. — Evaluation du service médical rendu (SMR)

et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (3)

SMR : Le service médical rendu par ILARIS est important.

ASMR : ILARIS apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients (adultes, adolescents et enfants de plus de 4 ans) atteints du syndrome périodique associé à la cryopyrine, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

(3) Avis de la Commission de la transparence du 10 février 2010.

IV. — Evaluation de l'intérêt thérapeutique

1. Efficacité

Le développement clinique du canakinumab (ILARIS) dans le traitement des cryopyrinopathies (CAPS) repose principalement sur une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par canakinumab chez des patients atteints d'un syndrome de Muckle-Wells par rapport à un placebo,

après 24 semaines de traitement.

Cette étude a comporté trois phases. Une première phase d'une durée de 8 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu en ouvert une injection sous-cutanée de canakinumab, une deuxième phase comparative à un placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines ayant inclus les patients répondeurs au canakinumab à la fin de la première phase, et une troisième phase ouverte où tous les patients ont reçu une injection de canakinumab toutes les 8 semaines pendant 16 semaines.

A la fin de la première phase, 31/35 patients inclus ont eu une réponse complète.

Au cours de la deuxième phase, une différence statistiquement significative a été observée en faveur du canakinumab (n = 15) par rapport au groupe placebo (n = 16) sur le critère principal, pourcentage de patients ayant une rechute après 24 semaines de traitement (0/15 versus 13/16 patients, p,0,001). De même, la différence a été statistiquement significative et en faveur du canakinumab pour les critères secondaires suivants : évolution des marqueurs de l'inflammation (CRP et SAA), évaluation globale par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire et de l'atteinte cutanée. En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le critère évaluation par le patient de l'intensité de la maladie inflammatoire et des symptômes.

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats sur la qualité de vie du fait de l'analyse réalisée et des outils de mesure utilisés non spécifiques aux maladies auto-inflammatoires.

2. Sécurité et tolérance

Au cours de la deuxième phase de l'étude, tous les patients du groupe canakinumab (n = 15) et 14/16 patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable.

Les principaux événements indésirables ont été :

- des infections chez 12 patients du groupe canakinumab et 9 du groupe placebo. Ces infections ont été essentiellement des rhino-pharyngites, des syndromes grippaux, des gastro-entérites, des infections urinaires et des infections virales ;
- des troubles gastro-intestinaux (diarrhée et nausées) chez 6 patients du groupe canakinumab et 5 du groupe placebo ;
- des troubles respiratoires (toux) chez 5 patients sous canakinumab et 1 sous placebo.

Ces effets indésirables n'ont pas entraîné d'arrêts de traitement. Il n'y a pas eu d'infections sévères, ni à germes opportunistes.

Aucun autoanticorps anti-canakinumab n'a été mis en évidence.

Les effets du traitement sur les atteintes neurologiques n'ont pas été évalués. La diffusion méningée du produit n'est pas connue.

D'après le RCP, les données de sécurité concernant 104 patients atteints de CAPS sont disponibles. Pendant le programme clinique mené chez des patients atteints de CAPS, il a été rapporté un total de 10 effets indésirables graves considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement, parmi lesquels les événements les plus fréquents ont été des infections (3) et des vertiges (2). Sur l'ensemble des études menées dans le CAPS, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections respiratoires hautes et des rhino-pharyngites. La dose et la durée du traitement n'ont pas eu d'effet sur le type ou la fréquence des événements indésirables.

Lors des essais cliniques, des cas suggérant des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par ILARIS ont été rapportés chez les patients traités par canakinumab. La majorité de ces cas était de sévérité moyenne. Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du canakinumab pour les 23 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 4 à 17 ans) étaient comparables à celles observées chez les patients adultes. En particulier, la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux chez les patients pédiatriques étaient comparables à celles observées dans la population adulte. Le type d'infection le plus fréquemment rapporté concernait les infections respiratoires hautes.

Le plan de gestion de risque européen intègre le suivi plus particulier des vertiges, des infections

et la survenue de pathologies malignes. Les prescripteurs devront être informés du risque d'infections graves chez les patients traités par ILARIS, notamment d'infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques et du risque d'immunogénicité, identifié ou possible, susceptible d'entraîner des symptômes d'origine immunitaire.

Un registre prospectif (β -CONFIDENT) dont la mise en place a débuté dans 35 pays en novembre 2009 permettra d'obtenir des données de suivi à long terme (5 ans) des patients traités par ILARIS selon l'AMM.

Ce registre permettra de définir le profil global de sécurité du canakinumab, et d'évaluer son utilisation en pratique courante et son impact à long terme sur la progression de la maladie. Par ailleurs, la surveillance de la croissance des enfants de 4-18 ans sera réalisée.

V. — Place dans la stratégie thérapeutique

1. Stratégie thérapeutique de référence

Les objectifs de la prise en charge des cryopyrinopathies sont de contrôler les symptômes, de prévenir la récurrence des poussées inflammatoires qui caractérisent ces affections, de limiter le retentissement de la maladie sur le mode de vie et de prévenir les complications les plus graves de la maladie inflammatoire que sont en particulier la surdité et l'amylose.

Le traitement de l'urticaire familiale au froid ou syndrome familial auto-inflammatoire au froid repose sur des moyens palliatifs et des AINS ou l'anakinra, antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (KINERET [4]), non dotés d'une AMM spécifique pour ce type de syndrome. L'utilisation de l'anakinra dans ces indications a fait l'objet de publications à partir de cas isolés ou de séries mais son efficacité n'a pas été étayée par un essai contrôlé. L'efficacité apparaît satisfaisante avec une injection quotidienne, sa tolérance locale est médiocre et un effet rebond important à l'arrêt du traitement en limite l'utilisation.

Dans le traitement du syndrome de Muckle-Wells, la surdité peut être appareillée. De nombreux médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ont été utilisés sans succès.

Le traitement du syndrome CINCA est décevant. Les AINS sont utilisés et la corticothérapie à fortes doses peut être nécessaire. Les traitements de fond, les immunosuppresseurs, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les immunoglobulines IV doivent être évitées dans la mesure où elles peuvent entraîner une réaction méningée importante.

(4) KINERET 100 mg, solution injectable (anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1), indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

2. Place du canakinumab

Les alternatives thérapeutiques pour le traitement des CAPS sont les inhibiteurs de l'interleukine-1, dont :

— l'anakinra (KINERET), utilisé hors AMM et pour lequel les études d'efficacité sont limitées et la tolérance locale médiocre ;

— le riloncept (ARCALYST), indiqué dans le traitement des CAPS (FCAS et MWS chez les plus de 12 ans) mais dont le profil de tolérance fait apparaître des douleurs au point d'injection, des infections et le développement d'anticorps.

ILARIS est le seul traitement efficace et disponible à l'heure actuelle dans la prise en charge des CAPS.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'affirmer que l'administration précoce d'ILARIS ait un effet préventif sur le développement des complications.

VI. — Utilisation pratique

1. Conditions de prescription et de mise sous traitement

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du CAPS.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si leur médecin la juge appropriée, l'administration d'ILARIS peut être effectuée par les patients eux-mêmes. Le cas échéant, un suivi médical peut être mis en place.

2. Posologie et mode d'administration

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

Dans le CAPS, la dose recommandée d'ILARIS est de 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg et de 2 mg/kg chez les patients pesant 15 kg et 40 kg. Elle doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

Une semaine après le début du traitement, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou d'une posologie à 2 mg/kg d'ILARIS peut être envisagée en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg). Il n'y a pas d'expérience pour des doses supérieures à 600 mg administrées toutes les 8 semaines. L'expérience clinique d'une administration pour des intervalles de moins de 4 semaines est limitée.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

En l'absence de données cliniques, ILARIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 4 ans ou pesant moins de 15 kg.

Sujets âgés :

L'expérience clinique chez les patients de plus de 65 ans est limitée, par conséquent la prudence est recommandée.

Insuffisance hépatique :

ILARIS n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

3. Suivi et durée du traitement

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (cf. RCP) :

Infections graves :

ILARIS peut être associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive de l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par ILARIS.

Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine :

Dans les études cliniques, 12 % des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR ont montré un résultat positif pendant le traitement par ILARIS, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients.

Neutropénie :

Les patients présentant une neutropénie ne doivent pas être mis sous traitement par ILARIS. Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement, 1 à 2 mois après son instauration, ainsi qu'à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement par ILARIS.

Réactions d'hypersensibilité :

Lors des essais cliniques, des cas suggérant des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par ILARIS ont été rapportés. La majorité de ces cas était de sévérité moyenne. Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu.

Fonction hépatique :

Lors des essais cliniques, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés.

Vaccinations :

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par ILARIS. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par ILARIS, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques.

VII. — Spécifications économiques et médico-sociales

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC
34009 397 457 6 3	ILARIS 150 mg (canakinumab), poudre pour solution injectable en flacon (B/1) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)	11 930,94 €

Coût du traitement :

11 930,94 € toutes les huit semaines.

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 100 %.

Pour ouvrir droit à ce remboursement, la prescription doit être effectuée sur **une ordonnance de médicament d'exception et** doit être conforme aux indications mentionnées dans la présente fiche.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

Haute Autorité de santé, DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.

Fait à Paris, le 25 juin 2010.

La ministre de la santé et des sports,
Pour la ministre et par délégation :
La sous-directrice du financement du système de soins,
K. Julienne

L'adjointe à la sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé,
D. Golinelli

Le ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat,

Pour le ministre et par délégation :

La sous-directrice du financement du système de soins,
K. Julienne
