

1.2 Résumé en français

Titre

Etude utilisant les données collectées dans le cadre de la JIR Cohorte visant à évaluer les caractéristiques de prescription et d'utilisation d'Illaris® en vie réelle chez les patients traités en France pour un TRAPS, un Déficit en Mévalonate Kinase ou une Fièvre Méditerranéenne Familiale

CACZ885NFR01

Version et date

V00, 02-10-2025

Type d'étude non interventionnelle

Étude non-interventionnelle avec utilisation secondaire de données existantes (étude sur base de données)

Mot-clés

Canakinumab (Ilaris®), FMF, MKD, TRAPS, données de vie réelle

Contexte et rationnel de l'étude

Le syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), le Déficit en Mévalonate Kinase (MKD) et la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) sont des maladies auto-inflammatoires monogéniques rares qui font partie (avec le syndrome périodique associé à la cryopyrine/ CAPS) du groupe des Fièvres Récurrentes Héréditaires. Ces pathologies sont des maladies génétiques le plus souvent diagnostiquées chez des enfants jeunes et caractérisées par la survenue d'épisodes de fièvre d'une durée variable associés à des signes cliniques inflammatoires.

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. Elles peuvent aussi évoluer vers une amylose AA pouvant nécessiter la mise en hémodialyse et mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Ilaris® (canakinumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain, dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) qui a été développé spécifiquement pour le traitement des fièvres récurrentes héréditaires. Ilaris® a obtenu une première AMM Européenne dans l'indication CAPS et est commercialisé en France depuis août 2010 [1].

Une extension d'AMM a été obtenue en décembre 2016 [2] dans 3 autres indications auto-inflammatoires héréditaires à la suite des résultats de l'étude CLUSTER [3].

Dans son avis du 9 novembre 2017, la Commission de la Transparence a octroyé un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (ASMR IV) dans les syndromes de fièvres périodiques chez l'adulte (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) [2]. Elle a également demandé : « *la mise en place d'un registre de suivi de l'ensemble des patients traités par ILARIS® dans les 3 syndromes de fièvres périodiques : syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate Kinase et fièvre méditerranéenne familiale afin de connaître les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, les conditions d'arrêt du traitement, l'efficacité à long terme* ».

Objectifs

Les objectifs de cette étude observationnelle conduite sur la base des données collectées dans le cadre de la JIR cohorte, sont de décrire l'utilisation en vie réelle d'Illaris® dans les trois Fièvres Récurrentes Héréditaires suivantes : TRAPS, MKD et FMF sur les aspects suivants :

- les caractéristiques des patients (incluant les données sociodémographiques, l'histoire de la maladie / données d'anamnèse)
- l'utilisation d'Illaris® en pratique courante (incluant les raisons et les conditions de traitement, les

- doses administrées, les intervalles d'administration, les durées de traitement)
- l'efficacité à long terme d'Illaris® [incluant l'évolution de l'activité clinique de la maladie à l'aide du score AIDAI (Auto-Inflammatory Disease Activity Index) et l'évolution du syndrome inflammatoire biologique] à 6 mois, à 12 mois puis tous les 12 mois après initiation du traitement
 - les arrêts du traitement Illaris® (incluant les raisons)
 - la tolérance à long terme (événements indésirables tels que rapportés dans la base de données)
 - les caractéristiques des patients chez les patients non-traités par d'Illaris® pour les cohortes TRAPS, MKD et FMF* (données démographiques et d'anamnèse).

**Cette description se fera à partir des cohortes de patients non-traités par Illaris®, sélectionnés séparément pour chacune des 3 indications (TRAPS, MKD and FMF). Les critères de sélection de ces cohortes sont décrits au paragraphe critères d'inclusion.*

Design de l'étude

L'étude *Illaris® en vie réelle* est une étude observationnelle descriptive des patients ayant été traités par Illaris® en pratique courante en France pour un TRAPS, un MKD ou une FMF durant la période d'inclusion et inclus dans la base de données JIR Cohorte.

La population de l'étude *Illaris® en vie réelle* est constituée de 3 cohortes (TRAPS, MKD et FMF). Les analyses sont réalisées sur ces 3 cohortes indépendamment.

En complément de ces 3 cohortes Illaris®, 3 cohortes incluant des patients non-traités par Illaris® pour chacune des 3 indications ont été créées (cohortes non-Illaris®). Ces cohortes ont pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques, l'histoire de la maladie et les antécédents de traitements de patients non-traités par Illaris®.

Population d'étude

Les critères d'inclusion et d'exclusion pour les cohortes Illaris® et les cohortes non-Illaris® sont décrits ci-dessous.

Cohortes Illaris® (TRAPS, MKD et FMF séparément)

Critères d'inclusion / sélection

Patients TRAPS, MKD et FMF (sans limite d'âge) inclus dans la JIR Cohorte et initiant Illaris® avant le 1^{er} novembre 2023.

Critères d'exclusion

Patients ayant initié Illaris® dans un essai clinique.

Cohortes Non-Illaris® (TRAPS, MKD et FMF séparément)

Pour les patients non-traités par Illaris®, à partir des estimations de la taille des populations MKD, TRAPS et FMF (avis d'experts), il a été décidé de sélectionner 35 patients TRAPS, 12 patients MKD and 100 patients FMF. Ces patients ont été sélectionnés de manière aléatoire parmi les patients de la JIR cohorte non-traités par Illaris® (jamais traités) en date du 1^{er} novembre 2023.

Taille de l'échantillon d'étude

Il n'y a pas eu de calcul de nombre de sujets pour cette étude. En effet, l'étude *Illaris® en vie réelle* vise à collecter les données de l'ensemble des patients traités par Illaris® dans la JIR Cohorte.

Variables

Les variables recueillies dans le cadre de la JIR Cohorte et exportées vers la base de données de l'étude *Illaris® en vie réelle* sont présentées dans le tableau ci-dessous.

		Inclusion*	Données de suivi pour les patients Ilaris®
Recueil de données	Caractéristiques démographiques, histoire de la maladie**	X	
	Activité de la maladie	X	X
	CRP [et Sérum Amyloïde A (SAA) si disponible], autres valeurs biologiques	X	X
	Posologie d'Ilaris®**	X	X
	Événements indésirables		X
	Variables de qualité de vie	X	X

*Pour les patients non-Ilaris® (TRAPS, MKD, FMF), les données démographiques, l'histoire de la maladie/données d'anamnèse et l'activité de la maladie à l'inclusion seront décrites. Cela inclut également l'historique des traitements reçus, les comorbidités et les complications liées à la maladie.

**Pour les patients Ilaris®

Méthodes statistiques

Les analyses statistiques sont descriptives. Les variables qualitatives sont décrites sous forme de fréquences et d'effectifs ; les variables quantitatives sont décrites par leurs moyennes, écart-types, médianes, 1^{er} et 3^{ème} quartiles, minimums et maximums. La proportion de données manquantes pour chaque variable est indiquée.

L'analyse de la durée de traitement par Ilaris® a été réalisée en utilisant une analyse de Kaplan Meier (analyse de survie). Les patients n'ayant pas arrêté Ilaris® au cours de la période d'étude étaient censurés à la date de dernière visite avant la fin de la période de suivi (1^{er} juin 2024).

Principaux résultats et discussion

Pour rappel, cette étude observationnelle a été demandée par la Haute Autorité de Santé afin de connaître les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, les conditions d'arrêt du traitement, et l'efficacité à long terme lors de l'utilisation d'Ilaris® en vie réelle dans les indications FMF, MKD et TRAPS.

1. Conditions de prescription et caractéristiques des patients traités par Ilaris® en pratique courante

Cette étude met bien en évidence que la proportion de patients nécessitant un traitement par Ilaris® n'est pas la même dans les 3 indications.

Les patients traités par Ilaris® représentaient 7,4% de la population FMF de la JIR, en accord avec la proportion attendue (moins de 10%), ce traitement étant indiqué chez les patients FMF résistants à la colchicine.

La plupart des patients FMF adultes traités par Ilaris® au cours de l'étude (37 sur 54 patients adultes, environ 70%) ont initié leur traitement après 2021. Cela coïncide avec la révision du PNDS FMF publiée en 2022 et les campagnes d'information menées ces dernières années par les centres de référence à destination des patients FMF adultes. En effet, certains patients FMF résistants à la colchicine suivis en médecine générale manquaient d'information sur la possibilité de traitement par une biothérapie, d'autres étaient inquiets de la tolérance de ces nouveaux traitements. Les résultats de cette étude reflètent les changements observés dans la prise en charge des patients FMF adultes résistants à la colchicine.

Pour les MKD, 61,2% des patients MKD de la JIR ont été traités par Ilaris® au cours de l'étude. Cette proportion est inférieure aux plus de 80% attendus. Il faut cependant noter que chez les patients MKD non traités, un tiers recevaient un traitement par Kineret®. La proportion de patients traités par anti-IL1 semble donc bien autour de 80% dans l'indication MKD.

Dans l'indication TRAPS, la proportion de patients recevant Ilaris® était d'environ 30% comme anticipé. On notera cependant que parmi les témoins, environ 30% étaient traités par Kineret®.

La population FMF traitée par Ilaris® dans notre étude était assez âgée par rapport à la population de l'essai clinique CLUSTER [3] avec 69,2% de patients adultes et un âge médian à l'initiation de 29,0 ans. Il en était de même pour la population TRAPS, avec 12 patients adultes sur les 16 patients TRAPS initiant Ilaris® et un âge médian de 35,5 ans à l'initiation d'Illaris®. Ceci n'est pas surprenant car l'étude CLUSTER était portée par des centres pédiatriques français, alors qu'aucun centre de référence labellisé adulte n'y participait à l'époque. La population MKD traitée par Ilaris® était plus jeune avec près de 80% de patients pédiatriques et un âge médian à l'initiation d'Illaris® de 7,6 ans, soulignant l'importance d'Illaris® dans le MKD en pédiatrie.

La différence d'âge médian à l'initiation entre les patients FMF, TRAPS et MKD reflète bien les différences cliniques importantes entre ces 3 fièvres récurrentes et la place différente d'Illaris® dans ces 3 indications.

Dans la population FMF, la grande proportion de patients initiant Ilaris® à l'âge adulte ne doit pas être interprétée comme des patients moins sévères. Comme indiqué précédemment, il s'agit plutôt du résultat de campagnes d'information menées ces dernières années par les centres de référence à destination des patients FMF adultes afin qu'ils prennent conscience des possibilités de traitement en cas de résistance à la colchicine et d'amélioration de leur qualité de vie. Il peut également s'agir pour partie de patients diagnostiqués tardivement par méconnaissance de cette maladie rare.

La plupart des patients FMF traités par Ilaris® avaient des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de l'exon 10 (88,5%). Ces génotypes génèrent une maladie plus sévère (e.g. apparition plus précoce des symptômes, crises plus fréquentes et risque accru d'amylose) [4-6] et cela peut donc accroître le besoin d'agents anti-IL-1 dans cette population, comme décrit dans une étude précédente [7]. Dans la population FMF témoin (non traitée par Ilaris®), la proportion de patients ayant ces génotypes était de 66%.

La dose maximale cumulée de colchicine sur 24h reçue (dans les 60 jours précédant la date index) était plus importante chez les patients FMF initiant Ilaris® que chez les patients FMF non traités par Ilaris®. Cela est concordant avec l'indication d'Illaris® dans la FMF, Ilaris® étant indiqué uniquement chez les patients présentant une résistance et/ou une intolérance à la colchicine [2]. La plupart des patients ont poursuivi le traitement par colchicine sous Ilaris® comme recommandé (80%).

20% des patients FMF traités par Ilaris® ne recevaient pas de colchicine contrairement aux recommandations (10 patients étaient déjà sans colchicine avant l'initiation d'Illaris® et 6 patients ont arrêté la colchicine dans les 3 mois précédent l'initiation du traitement).

Chez les patients poursuivant le traitement par colchicine avec Ilaris®, les doses reçues étaient plus faibles qu'avant l'initiation du traitement. Une fois la dose fixée à l'initiation du traitement, peu de modifications de doses étaient observées au cours du suivi.

La proportion de patients ayant été traités par Kineret®, autre inhibiteur de l'IL-1, avant de recevoir Ilaris® était importante dans les 3 indications (66,7% chez les patients FMF, 59,6% chez les patients MKD et 50,0% chez les patients TRAPS).

La principale raison d'arrêt de Kineret® chez les patients FMF et TRAPS était une mauvaise tolérance du traitement (44,2% et 37,5% respectivement), suivie d'une efficacité insuffisante (36,5% et 25% respectivement) et enfin pour des raisons de confort du patient car moins d'injections (11,5% et 25% respectivement). Chez les patients MKD, le manque d'efficacité était la principale raison d'arrêt de Kineret® (58,1%), suivie d'une mauvaise tolérance (22,6%).

2. Modalités de traitement en pratique courante

Dans les trois indications, la posologie recommandée à l'initiation d'Illaris® est de 150 mg toutes les 4 semaines (ou 2 mg/kg chez les patients de moins de 40 kg), comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Cependant, dans cette étude, plus d'un tiers des patients ont débuté Ilaris® à une fréquence d'une injection toutes les 8 semaines. Une explication possible de ce résultat est qu'avant l'approbation de l'EMA pour ces trois indications, la seule indication validée d'Illaris® était le traitement des CAPS, et dans cette indication, l'intervalle posologique recommandé à l'initiation était de 8 semaines. Par conséquent,

en l'absence d'autres recommandations, les médecins ont suivi le même schéma thérapeutique pour les patients atteints de FMF, MKD et TRAPS. Néanmoins, très peu de changements dans les schémas thérapeutiques à l'initiation ont été observés après 2017, année d'approbation du remboursement en France pour les indications FMF, MKD et TRAPS.

De multiples ajustements de l'intervalle posologique ont été effectués au cours du traitement par Ilaris®. Ces résultats concordent avec les résultats à long terme de l'essai CLUSTER [8, 9] et plusieurs données récemment publiées sur l'utilisation d'Ilaris® en Europe de l'Est [7, 10-13].

Pour obtenir un contrôle optimal de la maladie, la posologie d'Ilaris® semble être adaptée individuellement, en ajustant la dose ou la fréquence des injections dans une approche « Treat-to-Target », en accord avec les recommandations nationales (PNDS).

Au début et au cours du traitement par Ilaris®, comme décrit par Jeyaratnam et al. [9], les patients MKD pédiatriques pesant moins de 40 kg avaient tendance à recevoir une posologie plus élevée. On observait également des adaptations de posologie plus nombreuses dans la population MKD pédiatrique que chez les adultes dans les 6 premiers mois de traitement, adaptations basées sur la réponse clinique observée chez les patients.

3. Efficacité à long terme

Rappel des durées de suivi dans l'étude par pathologie et population

La durée de suivi dans l'étude est principalement liée à la date d'initiation du traitement car peu de patients étaient perdus de vue dans cette étude (patients perdus de vue : 9 patients FMF, 4 MKD et 2 TRAPS).

La plupart des cohortes de l'étude avait une durée médiane de suivi importante (supérieure à 5 ans avec plus de 8 ans de suivi pour 25% des patients), à l'exception de la cohorte FMF adulte n'ayant qu'un suivi limité avec une médiane de suivi de 1,5 ans. Ceci était lié à l'augmentation importante des prescriptions d'Ilaris® chez des patients MKD adultes à partir de 2022. L'efficacité à long terme n'est donc pas évaluée pour le moment dans cette population.

Évolution de l'activité de la maladie au cours du traitement par Ilaris®

Concernant l'activité de la maladie, le score AIDAI était disponible pour une faible proportion de patients. Cela tient au fait que certains centres (10 centres) n'ont rapporté aucun score AIDAI pour leurs patients. Cela ne signifie pas nécessairement que ces centres ne l'utilisent pas, mais le score exact n'était pas reporté dans le dossier médical du patient.

Le dernier score AIDAI disponible sous traitement montrait que plus de la moitié des patients avait un score < 9 (maladie considérée comme inactive). La proportion de patients avec un score AIDAI < 9 était particulièrement élevée dans la population FMF pédiatrique (73,3%) et chez les patients TRAPS (85,7%), cela confirme la bonne efficacité à long terme du traitement dans ces 2 populations disposant d'une longue durée de suivi dans l'étude. Dans la population MKD, la proportion de maladie inactive observée était moins élevée (autour de 60%).

Concernant les marqueurs de l'inflammation (CRP hors poussée et SAA), une diminution de ces marqueurs était observée à 6 mois après l'initiation chez les patients FMF et TRAPS et dans une moindre mesure chez les patients MKD. Aucune augmentation majeure de ces marqueurs n'était observée par la suite sous traitement.

Comme pour le score AIDAI, les marqueurs de l'inflammation étaient manquants chez une proportion importante de patients alors qu'il s'agit de mesures réalisées systématiquement pour évaluer l'inflammation dans ces pathologies (surtout la CRP). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une valeur de CRP/SAA devait être présente dans le dossier médical et la mention « CRP/SAA négative » ne permettait pas de renseigner la variable dans la base de données. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution car il est probable que les taux de patients avec une CRP < 5 mg/L et/ou une SAA < 10 mg/L soient sous-estimés.

Persistance du traitement et raisons d'arrêt

Les résultats de cette étude ont montré une très bonne persistance du traitement par Ilaris® chez les patients pédiatriques FMF et MKD (persistance à 2 ans : 87,5% et 85,4% respectivement ; persistance à 4 ans : 82,6% et 73,7% respectivement).

Chez les patients adultes FMF et MKD, la persistance du traitement était moins importante (persistance à 2 ans : 63,5% et 61,4% respectivement ; persistance à 4 ans : 49,1% chez les patients adultes MKD, durée de suivi insuffisante chez patients adultes FMF). Il faut cependant rappeler que plus de la moitié des patients n'avait pas de suivi à 2 ans dans la population FMF adulte, l'évaluation de la persistance du traitement à 2 ans dans cette population n'est donc pas très précise.

Sur les 26 patients FMF adultes ayant arrêté Ilaris® au cours de l'étude, la principale raison d'arrêt était un manque d'efficacité (40%, 10 patients). 4 patients arrêtaient Ilaris® en raison d'une mauvaise tolérance, 4 patientes en raison d'une grossesse et 4 patients en raison d'une rémission. Pour les patients arrêtant le traitement pour cause de rémission, des études cliniques avec un suivi plus long et des échantillons plus importants sont nécessaires pour mieux comprendre la durée de la rémission sans traitement, le risque de rechute et l'impact sur la qualité de vie.

Sur les 6 patients MKD adultes ayant arrêté Ilaris® au cours de l'étude, 5 ont arrêté pour manque d'efficacité et une pour grossesse. 4 patients ont initié une nouvelle biothérapie dans les 90 jours suivant l'arrêt d'Ilaris® et 5 ont finalement repris Ilaris® au cours de l'étude. Ceci semble refléter les difficultés à trouver un traitement efficace chez ces patients MKD adultes.

Au total, huit patients atteints de MKD ont arrêté Ilaris® en raison d'un manque d'efficacité pendant la période d'étude. D'après les données disponibles, il est possible que ces patients aient reçu une dose insuffisante. En effet, dans l'étude CLUSTER, les patients atteints de MKD avaient tendance à nécessiter des doses de canakinumab plus élevées que dans les autres cohortes (FMF et TRAPS). Les taux circulants très élevés d'interleukine-1 chez les patients atteints de MKD seraient responsables d'une déplétion plus rapide de l'anticorps monoclonal (Ilaris®), ce qui pourrait justifier une augmentation de la dose au fil du temps chez ces patients. Les données du registre Reliance sur l'utilisation d'Ilaris® en vie réelle publiées récemment montrent des résultats similaires avec des doses plus élevées chez les patients MKD [26]. Ces arrêts pourraient aussi être liés au fait que le MKD a peut-être d'autres conséquences symptomatologiques, qui ne sont pas directement liées à l'inflammation.

La persistance du traitement par Ilaris® était également très bonne chez les patients TRAPS (persistance à 40 ans : 80,4%)

4. Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les infections, survenues chez 12,8% des patients FMF, 13,5% des patients MKD et 6,3% des patients TRAPS, ce qui est conforme au profil de sécurité connu d'Ilaris®.

Chez les patients FMF pédiatriques, population FMF disposant d'un suivi à long terme dans cette étude, et chez patients TRAPS, les infections rapportées étaient pour la plupart survenues au cours des deux premières années de traitement. Dans la population MKD (pédiatrique et adulte), des infections survenant tardivement après l'initiation du traitement étaient rapportées (jusqu'à 6 ans après l'initiation).

Conclusion

Les résultats de cette étude contribuent à confirmer l'efficacité d'Ilaris® en vie réelle dans le traitement des FMF, TRAPS et MKD/HIDS (bonne persistance à long terme, bonne évolution des paramètres d'inflammation et du score d'activité de la maladie sous traitement chez les patients ayant ces données disponibles) et le profil de sécurité à long terme de ce traitement.