



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

09 Mai 2012

**ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

**B/1 flacon de 4 ml (CIP : 574 643-1)**

**B/1 flacon de 10 ml (CIP : 574 644-8)**

**B/1 flacon de 20 ml (CIP : 574 645-4)**

**Laboratoire ROCHE SAS**

tocilizumab

Code ATC : L04AC07 (Inhibiteur de l'interleukine 6)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en **pédiatrie**, en rhumatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 16 janvier 2009

Date du dernier rectificatif d'AMM : 1<sup>er</sup> aout 2011 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes par voie systémique.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

tocilizumab

### 1.2. Indications

#### Polyarthrite rhumatoïde :

##### Ancien libellé d'indication :

« ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD)\* ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée ».

##### Nouveau libellé d'indication :

Polyarthrite rhumatoïde : « ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

**Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. » (Indication non examinée dans le cadre de cet avis)**

##### Arthrite juvénile idiopathique systémique (nouvelle indication faisant l'objet du présent avis) :

« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX. »

---

\*On attribue généralement le terme traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie notamment la progression radiographique des dommages structuraux. Les anglo-saxons utilisent le terme « DMARD » Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Les traitements de fond dits classiques (TFC) par opposition aux biothérapies (anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab...) incluent le MTX (traitement de fond classique de référence dans la PR), le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la D-pénicillamine et la tiopronine.

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR ou de l'AJIs. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par ROACTEMRA. »

« *Patients atteints d'AJIs :*

La tolérance et l'efficacité de ROACTEMRA n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

La posologie recommandée est de :

- 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est  $\geq 30$  kg,
- ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant  $< 30$  kg.

La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.

Des interruptions de traitement par ROACTEMRA sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, se reporter aux tableaux ci-dessous.

En cas de nécessité, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou le traitement arrêté et l'administration du ROACTEMRA interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par ROACTEMRA en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients.

#### ❖ *Anomalies des enzymes hépatiques*

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre ROACTEMRA jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par ROACTEMRA jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par ROACTEMRA Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

#### ❖ *Diminution du nombre de neutrophiles*

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 <sup>6</sup> /l)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 <sup>6</sup> /l, réinstaurer le traitement par ROACTEMRA
< 500	Arrêter le traitement par ROACTEMRA Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

#### ❖ *Diminution du nombre de plaquettes*

Numération plaquettaire (cellules / $\mu$ l)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ $\mu$ l, réinstaurer le traitement par ROACTEMRA
< 50 000	Arrêter le traitement par ROACTEMRA Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par TCZ en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients

La réduction de la dose de ROACTEMRA en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIs.

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 6 semaines suivant l'instauration du traitement par ROACTEMRA. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps. »

Mode d'administration :

« Après dilution, ROACTEMRA doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de PR et d'AJIs.

*Patients atteints de PR et patients atteints d'AJIs  $\geq$  30 kg :*

ROACTEMRA doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 ml à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie.

Pour plus d'informations sur la dilution, voir rubrique 6.6 du RCP.

*Patients atteints d'AJIs < 30 kg :*

ROACTEMRA doit être dilué pour atteindre un volume final de 50 ml à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs  
L04 : Immunosuppresseurs  
L04A : Immunosuppresseurs  
L04AC : Inhibiteurs de l'interleukine  
L04AC07 : tocilizumab

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun autre médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique ne possède une AMM pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients pédiatriques ( $\geq$  2 ans) qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe aucun médicament à même visée thérapeutique ayant spécifiquement cette indication d'AJI systémique en échec des AINS et des corticoïdes.

Remarque :

En pratique, dans les formes d'évolution polyarticulaire, peu inflammatoires d'AJI systémique, bien qu'ils semblent moins fréquemment efficaces que les antagonistes de l'IL1 et de l'IL6 et que leur effet est souvent partiel, même en association (méthotrexate + anti-TNF alpha), les médicaments ayant l'AMM comme traitement de fond de la forme polyarticulaire de l'AJI sont utilisés (Avis d'experts et PNDS<sup>1</sup>), notamment :

- les traitements de fond conventionnels (DMARD)  
Méthotrexate : METHOTREXATE BELLON, METOJECT, LEDERTREXATE
- les biothérapies :  
Anti -TNF : adalimumab (HUMIRA), etanercept (ENBREL)

Leurs libellés d'indication ne sont pas superposables et sont précisés dans le tableau ci-après (Tableau 1).

Tableau 1. Différences de libellés d'indication et rappel des avis de spécialités ayant une AMM dans l'AJI.

Spécialité	Type AJI	Age	Ligne de traitement	Avis
<b>HUMIRA</b> Adalimumab	AJI polyarticulaire évolutive	<b>à partir de 4 ans</b>	Réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.	<u>21/09/2011</u> SMR important ASMR V dans la prise en charge <u>02/10/2002</u> SMR important ASMR II par rapport à la stratégie de prise en charge
<b>ENBREL</b> Etanercept	AJI polyarticulaire active	<b>2 ans et plus</b>	Réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate	<u>4/01/2006</u> SMR important ASMR II dans la prise en charge <u>14/03/2007</u> SMR important ASMR IV par rapport aux autres spécialités injectables à base de MTX. Dans l'ensemble des ses indications <u>18/11/2009</u> SMR important ASMR V par rapport aux autres spécialités injectables à base de MTX notamment les spécialités méthotrexate Bellon
<b>METHOTREXATE Bellon</b> Méthotrexate	Formes polyarticulaires de l'AJI sévère et active	Aucune précision	Réponse au traitement par AINS jugée insatisfaisante.	
<b>METOJECT</b> Méthotrexate	Formes polyarticulaires actives et sévères de l'AJI	Aucune précision	Réponse inadéquate aux AINS	
<b>LEDERTHREXATE</b> Méthotrexate	Formes polyarticulaires sévères et actives de l'AJI	Aucune précision	Réponse au traitement par AINS jugée insatisfaisante.	

Autres médicaments :

L'anakinra (KINERET, anti-IL1) n'a pas l'AMM dans l'AJI mais est proposé hors AMM dans le PNDS sur avis d'experts dans les formes d'AJI ayant des signes systémiques persistants au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA, anti-IL 6).

ORENCIA (abatacept) a une AMM dans l'AJI polyarticulaire à partir de 6 ans (avis du 05/10/2011, SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique) mais n'est ni recommandé dans le PNDS ni dans les publications de référence dans l'AJI systémique.

1 HAS. Guide Médecin, ALD31. Arthrite juvénile idiopathique. Protocole national de diagnostic et de soins. Juillet 2009.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Les données d'efficacité du tocilizumab (ROACTEMRA) dans le traitement de l'AJI systémique reposent principalement sur les résultats de l'étude TENDER (WA18221) versus placebo, le choix du placebo comme comparateur se justifiant par l'absence de médicament ayant une AMM dans le traitement de l'AJI systémique.

Ont été également fournis les résultats d'études réalisées au Japon, pays où ROACTEMRA dispose d'une AMM dans l'AJI systémique depuis avril 2008 :

- MRA011JP- étude de phase II ouverte (n =11) ;
- MRA316JP - étude de phase III (n=56) ;
- MRA317JP- extension ouverte des études MRA011 et MRA 316 JP (n=60) et ;
- MRA324JP - étude ouverte de phase III (n=82) réalisée afin de permettre un accès au produit avant sa commercialisation au Japon, le critère principal ayant été la tolérance, les résultats de cette étude sont présentés dans la rubrique 3.2.

#### • Etude TENDER (WA18221)<sup>2</sup>

##### Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab (TCZ) chez des enfants âgés de 2 à 17 ans, atteints d'AJI systémique active et qui ont eu une réponse inadéquate à un traitement par AINS et corticoïdes, soit en raison de la survenue d'une toxicité, soit par manque d'efficacité.

##### Méthodologie :

Cette étude a comporté 3 phases.

La première phase, d'une durée de 12 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée et double aveugle, a été suivie de deux phases ouvertes, l'une de 92 semaines suivie d'une autre de 156 semaines (3 ans), pendant lesquelles tous les patients ont reçu le TCZ. Cette phase de suivi est en cours.

##### Critères d'inclusion et non-inclusion

Ont été inclus dans la phase randomisée 112 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'AJI systémique, d'activité persistante depuis au moins 6 mois avant la visite de sélection et ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par AINS ou corticoïdes soit en raison de la survenue d'une toxicité, soit par manque d'efficacité. La randomisation a été stratifiée sur le poids, la durée de la maladie, la dose initiale de corticoïdes et l'utilisation du MTX.

N'ont pas été inclus, les patients recevant un traitement concomitant par un DMARD autre que le méthotrexate ou une biothérapie (abatacept, adalimumab, anakinra, étanercept et infliximab). Les patients précédemment traités par ces médicaments de même que ceux précédemment ou actuellement traités par le MTX pouvaient être inclus.

##### Traitements reçus :

Les patients ont reçu toutes les 2 semaines pendant 12 semaines une posologie de TCZ adaptée à leur poids : 12 mg/kg pour les enfants de poids < 30 kg (n = 38), et 8 mg/kg pour les enfants de poids ≥ 30 kg (n = 37) ou le placebo (n = 37). Aucun ajustement de la dose

---

<sup>2</sup> 43 centres dans 17 pays, aucun centre investigateur en France

attribuée lors de la randomisation n'était possible au cours de la phase contrôlée y compris en cas de perte ou de gain de poids.

Remarque : pour rappel, la dose recommandée dans la PR chez l'adulte est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

Le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite correspondant à la proportion de patients ayant une réponse ACR<sup>3</sup> pédiatrique 30 (ACRpédi30) et n'ayant pas de fièvre à 12 semaines (S12).

La réponse ACRpédi30 était définie par une amélioration  $\geq 30\%$ , d'au moins 3 des 6 critères du score de l'ACR pédiatrique, par rapport à l'inclusion, sans aggravation  $>30\%$  de plus d'un autre critère. Les 6 composants étaient les suivants :

- évaluation globale de la sévérité de la maladie par le médecin (sur échelle visuelle analogique EVA 0 – 10 cm)
- évaluation globale du bien-être général du patient par le parent (sur EVA 0 - 10 cm)
- capacités fonctionnelles du patient (Disability index of Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ)
- nombre d'articulations actives
- nombre d'articulations de mobilité réduite
- CRP (Protéine C Réactive)

L'absence de fièvre était définie par une température corporelle jamais  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  au cours des 7 jours précédents.

Parmi les critères secondaires figuraient :

- les réponses ACR pédiatriques 50/70/90 à S12
- la proportion de patients ayant de la fièvre à l'inclusion et une absence de fièvre à S12
- la proportion de patients ayant un rash à l'inclusion et une absence de rash à S12
- la variation, par rapport à l'inclusion, du nombre d'articulations actives à S12
- la proportion de patients recevant des corticoïdes oraux avec une réponse ACRpédi70 à la semaine 6 ou 8, qui ont ensuite réduit leur dose de corticoïdes d'au moins 20% sans déstabilisation de la réponse ACRpédi30 ni survenue de symptômes systémiques à S12.

## Résultats :

### Caractéristiques des patients inclus (cf. tableau 2).

Les patients inclus avaient en moyenne 10 ans ( $\pm 4,6$  ans) dans les groupes TCZ et 9,1 ans ( $\pm 4,4$  ans) dans le groupe placebo. Au total, un tiers des patients traités par le TCZ avaient un âge  $\leq 6$  ans, un tiers entre 7 et 12 ans et l'autre tiers plus de 12 ans. Ils avaient une maladie active. Quarante-trois pour cent (43%) des patients du groupe TCZ et 54% des patients du groupe placebo avaient une fièvre dans la semaine précédant leur inclusion dans l'étude. La proportion de patients ayant un rash dans les 14 jours précédant l'inclusion n'était pas similaire dans les groupes : 28% dans les groupes TCZ versus 49 % dans le groupe placebo. Le taux moyen de CRP était plus élevé dans les groupes TCZ (200,4 mg/l) que dans le groupe placebo (95,6 mg/l).

Avant leur entrée dans l'étude, les patients avaient majoritairement été prétraités par des biothérapies dont l'anakinra et des anti-TNF (84% dont 73% par anti-TNF dans les groupes TCZ et 78% dont 70% par anti-TNF dans le groupe placebo). Les raisons de l'arrêt de ces traitements n'ont pas été collectées.

Les patients inclus avaient aussi débuté avant leur entrée dans l'étude des traitements par corticoïdes oraux (90%), AINS (73 %) et MTX (70% dans le groupe TCZ 8 mg/kg et 50% avec TCZ 12 mg/kg et 54% avec le placebo) et ont poursuivi ces traitements après leur inclusion dans l'étude Deux patients des groupes TCZ ont arrêté leur traitement par MTX au cours des 12 semaines versus 20 patients du groupe placebo.

Tableau 2. Etude TENDER – Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Placebo N=37	TCZ (8 mg/kg) N=37	TCZ (12 mg/kg) N=38	TCZ (8 mg/kg et 12 mg/kg) N=75
Age moyen (ans) (ET)	9,1 (4,4)	13,5 (2,9)	6,6 (3,3)	10,0 (4,6)
Ancienneté moyenne de la maladie (années) (ET)	5,1 (4,4)	6,33 (4,4)	4,03 (3,2)	5,2 (4,0)
Poids moyen (kg) (ET)	31,7 (16,8)	49,7 (20,1)	20,1 (5,9)	34,7 (20,9)
Fièvre (durant les 7 jours avant l'inclusion)				
Présente, n (%)	20 (54%)	12 (32%)	20 (53%)	32 (43%)
Absente, n (%)	17 (46%)	25 (68%)	18 (47%)	43 (57%)
Fièvre (durant les 14 jours avant l'inclusion)				
Présente, n (%)	24 (65%)	15 (41%)	26 (68%)	41 (55%)
Absente, n (%)	13 (35%)	22 (59%)	12 (32%)	34 (45%)
Rash				
Présent, n (%)	18 (49%)	8 (22%)	13 (34%)	21 (28%)
Absent, n (%)	19 (51%)	28 (76%)	25 (66%)	53 (71%)
Taux de CRP (mg/L)				
Moyen (ET)	95,6 (68,7)	232,23 (534,9)	169,32 (269,0)	200,4 (419,9)
Médian	77,2	95,2	123,2	115,6
(Min-Max)	(1,9-302,2)	(8,7-2525,4)	(5,4-1704,9)	(5,4-2524,4)
N articulations actives moyenne (ET)	16,9 (12,9)	23,5 (16,6)	19,2 (15,2)	21,3 (15,9)
<b>Traitements précédemment reçus et arrêtés avant l'entrée dans l'étude</b>				
Patients ayant reçu au moins un traitement par DMARD (%)	25 (68 %)	29 (78%)	26 (68%)	55 (73%)
Nombre de DMARD, moyenne (ET)	1,4 (1,4)	1,6 (1,2)	1,0 (0,8)	1,3 (1,1)
Patients ayant reçu un traitement par Methotrexate n(%)	20 (54%)	26 (70%)	19 (50%)	45 (60%)
Patients ayant reçu au moins un traitement par biothérapies n(%)	29 (78%)	35 (95%)	28 (74%)	63 (84%)
N biothérapies, moyenne (ET)	1,6 (1,3)	2,5 (1,5)	1,4 (1,1)	1,9 (1,4)
Patients ayant reçu un traitement par Anakinra, n (%)	13 (35%)	21 (57%)	20 (53%)	41 (55%)
Patients ayant reçu au moins un traitement par anti-TNF, n (%)	26 (70%)	31 (84%)	24 (63%)	55 (73%)
<b>Traitements précédemment reçus et en cours au moment de l'entrée dans l'étude, et traitements concomitants</b>				
Patients ayant reçu au moins un traitement par AINS, n (%)	27 (73%)	26 (70%)	29 (76%)	55 (73%)
Corticoïdes oraux, n (%)	31 (84%)	34 (92%)	36 (95%)	70 (93%)
Dose de corticoïdes oraux antérieure (mg/kg/jour), moyenne (ET)	0,27 (0,17)	0,21 (0,15)	0,36 (0,17)	0,29 (0,18)
Dose de corticoïdes oraux antérieure				
<0,3 mg/kg/jour	19 (51%)	28 (76%)	10 (26%)	38 (51%)
≥0,3 mg/kg/jour	18 (49%)	9 (24%)	28 (74%)	37 (49%)
Methotrexate, n (%)	26 (70%)	21 (57%)	31 (82%)	52 (69%)

ET : écart type

Traitements de secours autorisés :

Avant la fin de la semaine 12, les patients pouvaient recevoir un traitement de secours par TCZ en cas de :

- sérite symptomatique (augmentation pendant plus de 14 jours consécutifs des doses de corticoïdes au-dessus des doses observées à l'inclusion ou administration d'une dose de prednisone > 30 mg/jour) ;



- persistance de la fièvre sans cause infectieuse (3 jours consécutifs >38°C) ;
- aggravation de la maladie par rapport à l'inclusion selon le score ACR pédiatrique 30 (ACRpédi30) ;
- toute récurrence de sérite symptomatique ;
- développement d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) à 2 semaines ou après 2 semaines de traitement.

Au total 21 patients dont 20 du groupe placebo ont reçu un traitement de secours par TCZ avant la fin des 12 semaines d'évaluation de la phase randomisée en raison de la survenue d'une fièvre et d'une détérioration du critère ACRpédi30, et sont entrés directement dans la phase ouverte. Un seul patient du groupe TCZ 8 mg/kg a eu un traitement de secours, la raison n'en a pas été précisée.

Trois patients ont par ailleurs été retirés de la phase randomisée de l'étude avant la fin des 12 semaines, pour une raison autre que celle définie pour recevoir un traitement de secours ;

- 1 patient du groupe placebo et 1 patient du groupe TCZ pour événement indésirable ;
- 1 patient du groupe TCZ pour refus de poursuivre l'étude.

Au total, 96% des patients du groupe TCZ et 46% de ceux du groupe placebo ont reçu le traitement pendant la totalité des 12 semaines de la phase randomisée. L'analyse des résultats a porté sur la population ITT soit les 112 patients randomisés.

▪ Résultats sur le critère principal :

A la semaine 12, la supériorité du TCZ sur le placebo aux posologies de 8 mg et 12 mg/kg a été démontrée sur le critère principal (ACR 30 pédi+ absence de fièvre), avec une différence absolue par rapport au placebo en termes de proportion de patients répondeurs de 61,5% cf. Tableau 3.

Tableau 3. Etude TENDER – Résultats sur le critère principal.

	Placebo N = 37	TCZ 8mg/kg N = 37	TCZ 12 mg/kg N = 38	TCZ (8 mg/kg et 12 mg/kg) N = 75
Patients répondeurs n (%) [IC 95%]	9 (24,3%) [10,5-38,1]	28 (75,7%) [61,9-89,5]	36 (94,7%) [87,6-100,0]	64 (85,3%) [77,3-93,3]
Différence vs placebo [IC 95%]				61,5 [44,9-78,1]
P				<0,0001

L'objectif de l'étude étant de montrer une différence entre le TCZ (dose en fonction du poids) et le placebo et non de démontrer des différences entre chaque dose de TCZ et le placebo, aucun test statistique n'a été réalisé entre chacune des doses de TCZ et le placebo.

Analyses complémentaires :

Le rapport d'étude clinique mentionne des analyses en sous-groupes, dont le niveau de preuve est faible, qui ont suggéré une efficacité importante du TCZ que les patients aient ou non préalablement été traités par le MTX ou d'autres biothérapies :

- le pourcentage de répondeurs pour le critère principal (ACR 30 et fièvre) traités par TCZ a été de 94,8 % chez les pré-traités par le MTX vs 97% chez ceux n'ayant jamais reçu le MTX ;
- le pourcentage de répondeurs traités par le TCZ a été de 90% chez les naïfs et de 95,6% chez les pré-traités par des biothérapies.

▪ Résultats sur les critères secondaires :

Tous les critères secondaires ont été améliorés de manière statistiquement significative dans le groupe TCZ par rapport au groupe placebo à S12, notamment ceux présentés dans le

tableau 4. Les résultats concernant le rash sont toutefois à interpréter avec prudence car les caractéristiques des patients n'étaient pas comparables à l'inclusion pour ce critère.

Concernant la fièvre, critère d'intérêt clinique dans cette pathologie, la proportion de patients ayant de la fièvre à l'inclusion et qui n'en avaient plus à S 12 a été de 35/41 dans le groupe TCZ et de 5/24 dans le groupe placebo.

Concernant l'épargne en corticoïdes, autre critère d'intérêt, il a été observé que la proportion de patients recevant des corticoïdes oraux avec une réponse ACRpédi70 à la semaine 6 ou 8, qui ont ensuite réduit leur dose de corticoïdes d'au moins 20% sans déstabilisation de la réponse ACRpédi30 ni survenue de symptômes systémiques à S12 a été plus importante dans le groupe TCZ : 17/70 versus 1/31 dans le groupe placebo.

Ces critères n'ayant été évalués que comme critères secondaires, les résultats sont exploratoires.

Tableau 4. Etude TENDER – Résultats sur les critères secondaires.

	Placebo N = 37	TCZ (8 mg/Kg et 12 mg/kg) N = 75	p
Taux de réponses ACR Pédiatrique à S12			
ACRpédi50	10,8%	85,3%	<0,001
ACRpédi70	8,1%	70,7%	<0,001
ACRpédi90	5,4%	37,3%	<0,001
Patients ayant de la fièvre à l'inclusion et qui n'avaient plus de fièvre à S12	20,8%	85,4%	<0,001
Patients ayant un rash à l'inclusion et qui n'avaient plus de rash à S12	11,1%	63,6%	0,0008
Variation du nombre d'articulations actives	-32,7%	-70,6%	0,0012
Variation du nombre d'articulations à mobilité limitée	-22,5%	-51,6%	0,0192
Patients ayant pu diminuer sa posologie de corticoïdes d'au moins 20% sans rechute	3,2%	24,3%	0,028

Les données non comparatives de suivi ont montré un maintien de la réponse clinique au-delà de 12 semaines chez :

- 89,0% des patients (97/109) à la semaine 24 ;
- 86,1% des patients (93/108) à la semaine 36 ;
- 82,1% des patients (78/95) à la semaine 48 ;
- 89,3% des patients (50/56) à la semaine 60 ;
- 84,8% des patients (28/33) à la semaine 72.

Le suivi est en cours, ces analyses sont intermédiaires.

- **Etudes complémentaires**

- ❖ **Etude MRA316JP<sup>4</sup>** (réalisée au Japon entre 2004 et 2005)

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ dans l'AJI systémique chez des enfants et adolescents ayant une intolérance ou une réponse insuffisante à une corticothérapie.

Les patients inclus étaient âgés de 2 à 19 ans et atteints d'une AJI systémique active<sup>5</sup>.

Les patients ne devaient pas avoir été traités par une corticothérapie intraoculaire, des immunosuppresseurs, un DMARD dans les deux semaines précédant la première injection de TCZ, ou un anti-TNF dans les 12 semaines précédant le traitement. Les doses de corticoïdes oraux devaient être stables 2 semaines avant le début de l'étude.

- **Méthodologie** :

Cette étude a comporté 2 phases.

La première partie de l'étude était une phase ouverte, d'une durée de 6 semaines, au cours de laquelle tous les patients ont reçu du TCZ à la posologie de 8 mg/kg toutes les 2 semaines. Le critère de jugement principal d'efficacité était le % de patients ayant une réponse ACRpédi30 et une CRP < 5 mg/L à la semaine 6 (S6).

Pour les patients répondeurs, cette phase était suivie d'une seconde phase de 12 semaines randomisée, double aveugle versus placebo. Le critère de jugement principal d'efficacité de cette phase était la proportion d'enfants ayant dans chaque groupe une réponse ACRpédi30 et une CRP < 15 mg/L à la semaine 12 (S12), sans avoir eu recours à un traitement de secours.

- **Résultats** :

Cinquante six patients (56) ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 6 n'ont pas complété la première phase ; 2 pour raison d'intolérance, 1 pour inefficacité du traitement, et 3 pour avoir développé des anticorps anti-TCZ.

Parmi les 50 patients ayant complété la première phase, 44 (79%) ont répondu au critère principal d'efficacité à S6 (réponse ACRpédi30 et CRP < 5 mg/L). Les 6 enfants non-répondeurs, étaient tous de poids < 30 kg, ce qui montre une diminution de l'efficacité de TCZ administré à la posologie de 8 mg/kg chez les enfants de faible poids.

Quarante quatre (44) patients ont donc été randomisés pour poursuivre la deuxième phase de l'étude ; 21 dans le groupe TCZ et 23 dans le groupe placebo. Après randomisation, un patient du groupe TCZ a été exclu pour levée involontaire de l'aveugle.

Dans cette deuxième phase de l'étude, la supériorité du TCZ sur le placebo a été démontrée sur le critère principal : à S12 la proportion de répondeurs a été de 16/20 dans le groupe TCZ versus 4/23 dans le groupe placebo (p<0,001).

---

4 Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008 22;371:998-1006.

5. Une maladie active était définie par la présence d'un taux de CRP  $\geq$  15 mg/L et d'une réponse inadéquate à un traitement par corticothérapie d'une durée de plus de 3 mois à une posologie  $\geq$  0,2 mg/kg équivalent prednisolone.

### ❖ Phase d'extension ouverte des études japonaises MRA316JP<sup>4</sup> et MRA011JP = MRA 317JP

Au cours de cette phase d'extension ouverte, 60 patients atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse clinique au TCZ au cours de l'étude MRA016JP décrite ci-dessus (n =50) et de l'étude MRA011JP<sup>6</sup>(n =10) ont été traités par TCZ toutes les 8 semaines. Les résultats de cette phase d'extension sont en faveur du maintien de la réponse ACR 30 pédiatrique, d'environ 85% entre 24 et 324 semaines après le début du traitement. Compte tenu du caractère ouvert, la portée de ces résultats reste toutefois limitée.

### 3.2. Tolérance

Compte tenu de méthodologies différentes, les résultats de tolérance des études japonaises (non comparatives) et de l'étude pivot TENDER sont présentés de manière distincte.

#### • Etude TENDER (WA18221)

Au cours de la phase contrôlée, double aveugle de 12 semaines de cette étude, 75 enfants ont été traités par TCZ 8 ou 12 mg/kg selon leur poids. Les patients ont été inclus dans une phase ouverte de suivi à l'issue de ces 12 semaines ou en raison d'une aggravation de leur maladie (traitement de secours). Seuls des résultats issus d'une analyse intermédiaire de cette phase d'extension en cours sont disponibles à 72 semaines.

Au cours de la phase contrôlée de l'étude, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 89,2% (33/37) des patients du groupe TCZ 8 mg/kg, 86,8% (33/38) des patients du groupe TCZ 12 mg/kg et 62,2% (23/37) de ceux du groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- des infections des voies respiratoires hautes (13,3% dans les groupes TCZ versus 10,8 % dans le groupe placebo) ;
- des rhinopharyngites (10,7% dans les groupes TCZ versus 2,7 % dans le groupe placebo) ;
- des céphalées (9,3% dans les groupes TCZ versus 8,1 % dans le groupe placebo) et ;
- de la diarrhée (6,7% dans les groupes TCZ versus 2,7 % dans le groupe placebo).

La majorité de ces EI ont été d'intensité légère à modérée. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 3/75 (4%) patients traités par TCZ (un cas d'arthrite bactérienne, un cas d'urticaire accompagné d'un angio-œdème et un cas de varicelle, qui ont eu une évolution favorable) versus aucun dans le groupe placebo.

#### Evénements d'intérêt particulier ou graves :

##### Infections :

Le taux global d'infections au cours de la phase comparative a été de 344,7 pour 100 patients-années dans le groupe TCZ dont 11,5 pour 100 patients-années d'infections graves et de 287,0 pour 100 patients-années dans le groupe placebo (l'incidence des infections graves en patients-année dans le bras placebo n'a pas été fournie).

Pendant la phase d'extension ouverte en cours, à un an, le taux global d'infections a été de 306,6 pour 100 patients-années dont 11,3 pour 100 patients-années d'infections graves.

---

<sup>6</sup> Etude de phase II ouverte ayant inclus 11 patients atteints d'AJI systémique et qui avaient eu une réponse inadéquate aux corticoïdes

La nature des infections graves rapportées a été similaire à celles observées chez les patients atteints de PR auxquelles s'ajoutent la varicelle et l'otite moyenne (source RCP). Un cas grave de varicelle et un cas d'otite ont été rapportés dans le groupe TCZ 12 mg/ml.

### Réactions à la perfusion

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines :

- 4 % (3/75) des patients du groupe TCZ ont eu des événements pendant la perfusion (au total 5 réactions survenues lors de la 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> perfusion) versus 2 patients du groupe placebo (qui recevaient un traitement de secours par TCZ ont eu 3 réactions à la perfusion lors des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> perfusions). Un événement (œdème de Quincke) a été considéré comme grave et engageant le pronostic vital, et le patient a arrêté le traitement à l'étude.
- 16 % (12/75) des patients du groupe TCZ et 5,4 % (2/37) des patients du groupe placebo ont eu un événement dans les 24 heures suivant la perfusion. Dans le groupe TCZ, les événements observés ont été notamment les suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées. L'urticaire a été considéré comme grave.

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées au TCZ et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 1 patient sur 112 (< 1 %) traité par TCZ pendant la phase contrôlée et la phase d'extension ouverte de l'étude clinique.

### Décès :

Aucun décès imputable au TCZ n'est survenu durant la première phase de l'étude. Un décès par pneumothorax a été rapporté à S 72 mais n'a pas été relié au TCZ.

### Neutropénies

A S12, une neutropénie a été rapportée chez 1 patient du groupe placebo, 2 patients du groupe TCZ 8 mg/kg et 2 patients du groupe TCZ 12 mg/kg. La neutropénie a conduit à un arrêt du traitement mais aucune relation n'a été établie entre les neutropénies et la survenue d'infections graves.

### Troubles gastro-intestinaux :

A S12, l'incidence des événements gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleur abdominale) a été de 18,7% dans les groupes TCZ et de 5,4% dans le groupe placebo.

### Immunogénicité :

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez l'ensemble des 112 patients à l'inclusion. Deux patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab, dont l'un a présenté une réaction d'hypersensibilité ayant entraîné sa sortie de l'étude. Selon le RCP, « l'incidence de formation d'anticorps anti-tocilizumab pourrait être sous-estimée, en raison de l'interférence du tocilizumab avec le dosage des anticorps et de la concentration plus élevée de médicament observée chez l'enfant par rapport à l'adulte ».

### Augmentation des transaminases hépatiques

Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, des augmentations des ALAT ou des ASAT  $\geq 3 \times$  LSN ont été observées chez respectivement 5 % et 3 % des patients du groupe TCZ, aucune dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension ouverte en cours, des augmentations des ALAT ou des ASAT  $\geq 3 \times$  LSN ont été observées chez respectivement 12 % et 4 % des patients du groupe TCZ.

- **Etudes japonaises : MRA 316JP, MRA317JP, MRA324JP et MRA011JP.**

Au cours des études complémentaires japonaises, 149 patients ont reçu un traitement par TCZ pendant une durée médiane de 2,1 ans. Parmi eux, 28,9% ont reçu le traitement pendant une durée inférieure à 1 an.

Les EI rapportés ont été majoritairement des rhinopharyngites (59,1%, 88 patients), des infections des voies respiratoires supérieures (46,3% ; 69 patients), des gastro-entérites (40,3% ; 60 patients) et des pharyngites (33,6% ; 50 patients). Des « affections de la peau et du tissu sous-cutané » ont été rapportés chez 67,1% des patients, impliquant majoritairement de l'eczéma (28,9%, 43 patients) et de l'urticaire (16,8% ; 25 patients). Enfin, des « affections gastro-intestinales » telles que diarrhée, nausées et vomissements, constipation, stomatites et/ou douleurs abdominales ont été rapportées chez 57% des patients.

Soixante deux (62) patients (41,6%) ont rapporté 105 EI graves. Parmi eux, 45 patients (30,2%) ont rapporté 68 EI dont le lien de causalité avec le traitement n'a pas été écarté. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont impliqué les « infections et infestations » ; gastro-entérites (7,4% des patients) et pneumonies (3,4% des patients) principalement.

Dix (10) patients ont interrompu leur traitement en raison de la survenue d'événements indésirables au cours de ces études. Dans les études MRA011JP, MRA 316JP et MRA317JP ; 2 réactions anaphylactiques, une perforation duodénale, une hémorragie gastro-intestinale, un zona et une augmentation du taux des enzymes hépatiques ont nécessité l'arrêt du traitement et abouti à une suite favorable pour les patients concernés. Seul le lien entre le traitement et le cas d'augmentation des enzymes hépatiques n'a pas été écarté. Dans l'étude MRA324JP, 4 patients ont arrêté leurs traitements du fait de la survenue de réactions au site d'injection (pour 2 patients, avec suite favorable), une histiocytose hémotophagocytaire (possiblement relié au traitement) et une amyloïdose cardiaque (non considéré comme reliée au traitement) ; ces deux dernières ayant conduites au décès des patients concernés.

- **Données mondiales de pharmacovigilance (PSUR)**

Une analyse des cas de pharmacovigilance couvrant la période du 11 octobre 2010 au 10 avril 2011 (6 mois) rapportés dans le cadre de l'utilisation du TCZ dans l'AJI à travers le monde a été réalisée. Il a été mis en évidence 140 effets indésirables dont 78 graves. Les systèmes organes les plus fréquemment concernés par les EI graves les plus fréquents ont été les « infections et infestations » (23,1%), « affections gastro-intestinales » (12,8%), les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (9%).

Il n'existe pas de données françaises de pharmacovigilance concernant l'utilisation du tocilizumab dans l'AJI.

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

L'extension d'indication de ROACTEMRA dans l'AJI systémique n'a pas donné lieu à une modification du PGR de ce médicament.

Pour rappel, le PGR européen de cette spécialité prévoit le suivi des risques identifiés suivants :

- Infections graves ;
- Réactions graves d'hypersensibilité ;
- Complications de diverticulite.

Il prévoit également le suivi des risques potentiels suivants :

- Neutropénie et risque potentiel d'infection ;
- Thrombopénie et risque potentiel de saignement ;
- Augmentation des transaminases hépatiques et de la bilirubine et hépatotoxicité ;
- Augmentation des paramètres lipidiques et risque potentiel d'événements cardio et cérébrovasculaires ;
- Affections malignes ;
- Affections démyélinisantes ;
- Immunogénicité / développement d'anticorps anti-TCZ ;
- Les risques potentiels d'interaction avec les substrats du CYP 450.

Le suivi de ces risques a été maintenu.

Pour rappel, comme pour les autres biothérapies indiquées dans la PR, une étude de suivi à long terme de ROACTEMRA avait été demandée par la commission en 2009 (le protocole de cette étude a été validé par le groupe ISPEP).

### 3.3. Conclusion

Le tocilizumab-TCZ (ROACTEMRA) dans le traitement de l'AJI systémique active a été évalué dans une étude clinique de phase III (TENDER ; WA18211), chez 112 patients âgés d'au moins 2 ans, qui avaient eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et/ou corticoïdes systémiques. La majorité des patients traités par tocilizumab (TCZ) avaient préalablement été traités par des biothérapies : anakinra ou anti-TNF (84% des patients) et des traitements de fond classiques (73%) notamment le MTX (60%). Au cours de l'étude, la majorité des patients traités par le TCZ ont continué à être traités par du MTX (69%), des AINS (73%) et des corticoïdes (93%).

Au cours de la première phase comparative de 12 semaines, la supériorité du TCZ (8 mg et 12 mg/ kg) a été démontrée par rapport au placebo sur le critère principal : pourcentage d'amélioration des symptômes cliniques (ACR pédiatrique 30 et fièvre) 85,3% (64/75) versus 24,3% (9/37),  $p < 0,0001$ . Durant la deuxième phase ouverte, dans laquelle tous les patients ont reçu le TCZ à une posologie adaptée au poids, la réponse clinique a été maintenue chez plus de 80% des patients du groupe initialement traité par TCZ.

Le TCZ dans le traitement de l'AJI systémique active a été également évalué dans une étude japonaise (MRA316JP) constituée d'une phase ouverte suivie d'une phase randomisée, double aveugle versus placebo. Parmi les 50 patients ayant complété la première phase ouverte, 44 (79%) ont répondu au critère principal d'efficacité à S6 (réponse ACRpédi30 et CRP < 5 mg/L). Dans la deuxième phase la supériorité du TCZ sur le placebo a été démontrée sur le critère principal à S12 : la proportion de répondeurs a été de 16/20 dans le groupe TCZ versus 4/23 dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Enfin, les données recueillies au cours des phases ouvertes d'extension des études japonaises (MRA316JP et MRA011JP<sup>7</sup>) ont suggéré le maintien de l'efficacité du tocilizumab jusqu'à 324 semaines.

Les données de tolérance (issues des études et de la pharmacovigilance) ont été comparables à celles déjà connues avec ce médicament dans la polyarthrite rhumatoïde ; les effets indésirables les plus fréquents ont été infections, troubles gastro-intestinaux et réactions à la perfusion dont certaines graves (œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité). Des neutropénies et élévations des transaminases ont également été notés.

---

<sup>7</sup> Étude japonaise ouverte de phase II ayant inclus 11 patients atteints d'AJI systémique et qui avaient eu une réponse inadéquate aux corticoïdes.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines<sup>8</sup>. La forme systémique de l'AJI (maladie de Still) survient préférentiellement entre l'âge de 1 et 5 ans<sup>1</sup>. Elle se caractérise par la présence d'au moins une arthrite pendant une durée d'au moins 6 semaines et de signes extra-articulaires dominés principalement par la fièvre et l'atteinte cutanée<sup>9</sup>.

ROACTEMRA est un traitement à visée symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

#### Intérêt en termes de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique, affection orpheline, est faible du fait du nombre restreint de patients concernés. Le fardeau représenté par l'indication de ROACTEMRA, indiqué chez des enfants qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques, reste faible.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie orpheline fait partie intégrante des priorités de santé publique (plan « maladies rares », médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles des essais réalisés versus placebo, il est attendu de la spécialité ROACTEMRA un impact modéré sur la morbidité. L'impact supplémentaire de ROACTEMRA par rapport à la prise en charge habituelle des enfants atteints d'AJIs n'est pas déterminé. Un impact sur la qualité de vie pourrait être attendu mais il ne peut être quantifié. La transposabilité des données à la pratique courante est assurée.

Aussi, ROACTEMRA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité ROACTEMRA dans cette indication.

Cette spécialité est indiquée en seconde intention de l'AJI systémique, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

Il n'existe pas d'autre médicament ayant spécifiquement l'AMM dans le traitement de l'AJI systémique. Selon les experts, l'anti-IL1 bien que n'ayant pas l'AMM peut être utilisé dans cette indication. Le méthotrexate et les anti-TNF peuvent être utilisés bien qu'ils semblent moins fréquemment efficaces que les antagonistes de l'IL1 et de l'IL6 et que leur effet est souvent partiel, même en association (méthotrexate + anti-TNF alpha).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

8. Job Deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

9. Heyman R, Prieur AM. Les formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique : diagnostic et pronostic. Med Ther Pediatr 2006 ; 9(1): 16-22. 9



## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Prenant en compte :

- une quantité d'effet importante versus placebo dans une étude clinique ;
- l'absence d'alternative thérapeutique ayant spécifiquement l'AMM dans cette pathologie ;
- mais des risques notamment infectieux liés aux biothérapies à surveiller dans cette population pédiatrique

la commission de la transparence considère que ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>7,8</sup>

### Prise en charge actuelle

Le traitement de l'AJI systémique a pour objectif de contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie). Les traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) constituent la première ligne de traitement.

Les AINS sont utilisés en première intention, en l'absence de contre-indication et de critère de gravité, mais leur efficacité est inconstante. La corticothérapie par voie générale est indiquée, après avis spécialisé, pour le traitement des manifestations systémiques en cas de toxicité hépatique des AINS, d'efficacité insuffisante ou d'intolérance aux AINS, de la présence de signes de sévérité (altération de l'état général, importante, perte de poids, toxicité systémique, anémie sévère, sérite symptomatique significative) ou de la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique. Lorsque la maladie est contrôlée, la dose de corticoïdes peut être progressivement diminuée en fonction de l'évolution des manifestations systémiques cliniques et biologiques (guide ALD édité par la HAS).

En cas de douleur liée aux arthrites, un traitement antalgique utilisant des produits non opioïdes, opioïdes faibles ou opioïdes forts peut également être administré. Les traitements symptomatiques par voie générale peuvent être associés à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes, lorsque persistent une ou quelques arthrites.

Les traitements de fond classiques tels que le méthotrexate et les anti-TNF $\alpha$  ont une AMM uniquement dans les AJI d'évolution polyarticulaire. Selon les experts et le guide ALD édité par la HAS, leur utilisation dans l'AJI systémique 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 (hors AMM dans le PNDS) sur avis d'experts dans les formes d'AJI ayant des signes systémiques persistants au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA, anti-IL 6)<sup>8</sup>.

### Place du tocilizumab dans la stratégie thérapeutique :

Le tocilizumab est la seule molécule disposant d'une AMM chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémique. Cette spécialité s'administre en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines avec une dose variable en fonction du poids du patient (8 mg/kg chez les patients dont le poids est  $\geq$  30 kg, ou 12 mg/kg chez ceux pesant < 30 kg). Si aucune amélioration n'est constatée après six semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. Les effets indésirables potentiels associés à ce médicament sont essentiellement d'ordre infectieux. Des réactions parfois graves à la perfusion (œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité) ont aussi été rapportées.

D'une manière générale, son utilisation doit être envisagée en tenant compte des risques infectieux et allergiques.

#### **4.4. Population cible**

Compte tenu de son libellé d'AMM, la population cible de ROACTEMRA est constituée par les patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'AJI systémique n'ayant pas eu une réponse adéquate à un traitement par AINS et corticoïdes.

Selon les données de l'INED, il y aurait en France, au 1er janvier 2012, environ 12 320 000 enfants âgés de 2 à 17 ans. La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants<sup>8</sup>. La population de patients âgés de 2 à 17 ans atteinte par une forme, quelle qu'elle soit, d'AJI serait donc comprise entre 2500 et 3700 patients. Au 31 décembre 2008, 3 641 patients ont bénéficié de l'ALD hors liste (ALD 31) au titre de la prise en charge d'une AJI<sup>8</sup>.

La forme systémique représente environ 15% de l'ensemble des cas d'AJI<sup>7</sup>; soit 375 à 555 patients. Parmi eux, la part des patients présentant une réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes n'est pas connue avec précision.

Au total, la population cible du tocilizumab dans cette indication serait au maximum de 600 patients.

Ces données sont confirmées par l'estimation de la prévalence de l'AJI systémique publiée par Orphanet<sup>10</sup>, qui serait de 5 /100 000, soit 616 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

##### 4.5.1 Données post-inscription

La Commission souhaite être informée des résultats des études réalisées dans le cadre du PGR, notamment de ceux des registres européens.

---

10. Les cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Novembre 2011 – Numéro.[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_de\\_croissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_de_croissante_ou_cas.pdf) . Consulté le 22 mars 2012.