

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 Juillet 2014

ROACTEMRA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP 34009 574 643 1 8)

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP 34009 574 6448 6)

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP 34009 574 645 4 7)

Laboratoire ROCHE

DCI	tocilizumab
Code ATC (2014)	L04AC07 (immunosuppresseur, Inhibiteur de l'interleukine 6)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	ROACTEMRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale : 16 janvier 2009 (procédure centralisée) Extension d'indication dans l'AJI polyarticulaire : 30 mai 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée à aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2014 L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AC : Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 : tocilizumab
--------------------	---

02 CONTEXTE

La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), biothérapie ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine-6, est inscrite depuis 2009, sur la liste des spécialités agréées aux collectivités chez l'adulte dans le traitement de la PR. Elle a obtenu une 1^{ère} extension d'indication chez l'enfant en 2011 dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

La présente évaluation concerne une nouvelle indication pédiatrique : l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans, AMM obtenue en mai 2013. D'autres biothérapies disposent déjà d'une AMM dans cette indication notamment deux anti-TNF (à partir de 2 ans) : l'éta nercept et l'adalimumab et un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T : l'abatacept (à partir de 6 ans, échec d'un anti-TNF).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication faisant l'objet de la demande :

« ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. »

Autres indications non concernées par la demande :

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. »

Arthrite Juvénile idiopathique systémique

« 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. »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIp en cas d'anomalies des paramètres biologiques. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIp, 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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) est une maladie chronique de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans avec plus de 4 articulations atteintes durant les 6 premiers mois de la maladie. Elle comprend les formes d'arthrites avec facteur rhumatoïde négatif (y compris les oligoarticulaires étendues) et les formes à facteur rhumatoïde positif.

Le traitement de l'AJIp a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Deux anti-TNF (adalimumab et étanercept) sont utilisés et ont l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires évolutives en cas d'échec des autres traitements de fond :

- chez les enfants à partir de 2 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au MTX (ENBREL – étanercept),
- chez les enfants à partir de 2 ans ayant eu une réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond (HUMIRA – adalimumab).

Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à un anti-TNF (adalimumab ou étanercept), les alternatives sont à l'heure actuelle :

- l'ajout d'un traitement de fond non biologique en particulier le MTX si l'anti-TNF avait été utilisé en monothérapie,
- le recours au 2^{ème} anti-TNF n'ayant pas encore été utilisé,
- le recours à l'abatacept - ORENCIA (à partir de 6 ans, seule la forme IV à l'AMM chez l'enfant).

Désormais, le tocilizumab, inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6, a l'AMM dans le traitement de l'AJIp, avec un libellé d'AMM similaire à celui de l'étanercept : patients (à partir de 2 ans) ayant eu une réponse inadéquate au MTX.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les trois autres biothérapies ayant l'AMM dans l'AJIp. On distingue :

- en cas d'échec des traitements de fond dont le méthotrexate :

- les anti-TNF (ENBREL - étanercept, et HUMIRA – adalimumab) administrés par voie sous-cutanée.

- en cas d'échec des traitements de fond dont au moins un anti-TNF :

- un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T : ORENCIA (abatacept) par voie IV (la voie sous-cutanée n'a pas l'AMM chez l'enfant)

Ils ont tous un SMR important (cf. tableaux 1 ci-après pour le rappel des indications AMM et des libellés d'ASMR attribuées).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

1 Tableau 1. Historique de l'évaluation des comparateurs par la Commission de la transparence dans l'AJI polyarticulaire

NOM DCI	Laboratoire	Indication	Date des avis de la CT	ASMR (Libellé)
ENBREL Étanercept	Pfizer	Traitement de l' arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate . ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.	02/10/2002 Inscription	Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades .
		Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadaptée ou d'intolérance avérée au méthotrexate . Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	11/04/2012 Extension de la population (2 à 4 ans)	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 2 et 3 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge de l'AJIp évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate (ASMR II attribuée en 2002) .
HUMIRA Adalimumab	Abbvie	Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.	24/06/2009 EIT dans l'AJIp 13-17 ans	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique .
		Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Humira n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.	21/09/2011 Extension de la population (4 à 12 ans)	HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge
		HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. HUMIRA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	18/09/2013 Extension de la population (2 à 4 ans)	En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ENBREL .
ORENCIA Abatacept Forme IV	Bristol-Myers Squibb	ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l' arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF . ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans.	05/01/2011 EIT dans l'AJIp ≥6 ans	Bien qu'étant la première biothérapie à disposer d'une AMM chez les patients atteints d'AJI ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF, la Commission de la Transparence, au vu : -des données d'efficacité limitées ne permettant pas d'apprécier le bénéfice apporté par ORENCIA (abatacept) dans cette indication (seuls 16% des patients évalués au cours de la phase en double aveugle de l'étude correspondaient aux patients visés par l'indication) et, -du faible recul et des incertitudes sur la tolérance, considère qu'ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'ASMR (V) dans la stratégie thérapeutique .

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, la spécialité ROACTEMRA est remboursée dans cette nouvelle indication pédiatrique dans 13 pays européens. L'évaluation de sa prise en charge est en cours dans 7 pays.

Tableau 2. Point sur la prise en charge de ROACTEMRA

Pays	Prise en charge	
	Oui (Date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Oui (02.03.2009)	PR – AJIs - AJIp
Belgique	Oui (01.10.2009)	PR – AJIs
	Evaluation en cours	AJIp
Croatie	Oui (01.01.2010)	PR
	Evaluation en cours	AJIs - AJIp
Allemagne	Oui (15.02.2009)	PR – AJIs - AJIp
Bulgarie	Oui (01.01.2013)	PR – AJIs - AJIp
Danemark	Oui (23.03.2009)	PR – AJIs - AJIp
Espagne	Oui (08.07.2009)	PR et AJIs
	Evaluation en cours	AJIp
Estonie	Oui (01.01.2011)	PR – AJIs - AJIp
Finlande	Oui (16.01.2009)	PR et AJIs
Grèce	Oui (04.01.2010)	PR – AJIs - AJIp
Hongrie	Oui (01.06.2010)	PR - AJIs
	Evaluation en cours	AJIp
Irlande	Oui (01.05.2009)	PR – AJIs - AJIp
Italie	Oui (03.04.2009)	PR
	Evaluation en cours	AJIp
Lettonie	Oui (01.01.2011)	PR – AJIs - AJIp
Lituanie	NA	-
Luxembourg	Oui (01.04.2009)	PR et AJIs
	Evaluation en cours	AJIp
Norvège	Oui (21.04.2009)	PR – AJIs - AJIp
Pays-Bas	Oui (01.02.2009)	PR – AJIs - AJIp
Pologne	Oui (01.01.2013)	PR
	Evaluation en cours	AJIs - AJIp
Portugal	Oui (14.09.2010)	PR
République Tchèque	Oui (01.10.2010)	PR - AJIs
Roumanie	NA	-
Royaume-Uni	Oui (18.01.2010)	PR – AJIs - AJIp
Slovaquie	Oui (01.10.2009)	PR – AJIs - AJIp
Slovénie	Oui (19.07.2010)	PR et AJIs
	Evaluation en cours	AJIp
Suède	Oui (25.11.2009)	PR – AJIs - AJIp

PR : polyarthrite rhumatoïde, AJIs : arthrite juvénile systémique et AJIp : arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription du tocilizumab - TCZ (ROACTEMRA) dans sa nouvelle indication pédiatrique à savoir le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), le laboratoire a fourni les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude CHERISH - WA 19977 ainsi que des données de tolérance issues de la phase principale et de l'extension d'une étude ouverte japonaise ayant inclus 19 patients.

08.1 Efficacité

L'efficacité du TCZ dans le traitement de l'AJIp repose principalement sur les résultats de l'étude CHERISH. Cette étude a été conduite entre le 14 octobre 2009 et le 4 novembre 2011 dans 58 centres dont 4 français. Elle a été réalisée versus placebo.

Il est à noter que la comparaison à un comparateur actif (autre biothérapie) était réalisable dans la mesure où l'éтанercept dispose d'une AMM depuis 2000 dans cette indication.

8.1.1 Etude CHERISH¹

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de phase III, de retrait², contrôlée versus placebo, randomisée, d'une durée de 104 semaines réalisée en 3 phases : une phase ouverte de 16 semaines, une phase double-aveugle de 24 semaines et une phase ouverte de suivi de 64 semaines. Son objectif principal était de démontrer la supériorité du TCZ par rapport au placebo en termes de réponse ACR 30 pédiatrique chez des patients atteints d'AJIp.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 2-17 ans ayant une AJIp selon les critères ILAR depuis au moins 6 mois avec au moins 5 articulations actives et,
- ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance au MTX et,
- n'ayant pas été traités par des corticostéroïdes oraux ou l'avoir été à une dose constante et inférieure à 10 mg/jour pendant au moins 4 semaines avant la visite d'inclusion.

Les patients pouvaient avoir été traités par biothérapie avec toutefois une période de sevrage avant leur inclusion dans l'étude (≥ 1 semaine pour anakinra, ≥ 2 semaines pour etanercept, ≥ 5 semaines pour rilonacept, ≥ 8 semaines pour adalimumab et infliximab, ≥ 12 semaines pour abatacept, ≥ 20 semaines pour canakinumab).

Traitements

Au cours de la 1^{ère} phase de l'étude ouverte de 16 semaines, tous les patients ont reçu une perfusion de TCZ aux semaines 0, 4, 8 et 12 à une posologie variant selon leur poids :

- ceux ayant un poids ≥ 30 kg ont reçu 8 mg/kg par voie IV;
- ceux ayant un poids < 30 kg ont été randomisés pour recevoir 8 mg/kg ou 10 mg/kg par voie IV.

A la semaine 16, les patients sélectionnés comme répondeurs car ayant obtenu au moins une réponse ACR 30 pédiatrique ont été inclus dans la 2^{ème} phase de l'étude au cours de laquelle ils ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit TCZ (même posologie que précédemment) soit le placebo. La prise concomitante de MTX et de corticoïdes oraux était autorisée.

Puis, les patients ayant terminé la 2^{ème} phase ont été suivis dans la 3^{ème} phase ouverte d'extension au cours de laquelle ils ont tous reçu le TCZ à la même posologie que précédemment.

Les patients ont été stratifiés en fonction de la prise concomitante de MTX et de corticoïdes oraux.

Cette méthodologie de retrait a été utilisée dans les études ayant évalué les comparateurs (adalimumab, étanercept et abatacept) dans le cadre de leurs développements pédiatriques, et a été acceptée par l'AMM en prenant en compte une efficacité et une tolérance établies chez l'adulte.

¹ Hermine I Brunner et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis 2014;0:1-8.

² Dans les essais de retrait (« withdrawal trial »), tous les patients reçoivent le traitement testé durant une certaine période puis celui-ci est arrêté et remplacé (retrait) par le placebo chez un certain nombre de patients déterminé par randomisation.

Cette méthodologie a comme avantage de limiter l'exposition au placebo mais elle ne permet pas une démonstration conventionnelle de l'efficacité puisqu'elle ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet dans la population générale mais uniquement chez les patients répondeurs au traitement étudié.

On peut regretter le choix du placebo comme comparateur alors que d'autres biothérapies étaient disponibles.

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant une poussée ACR30 pédiatrique entre la semaine 16 et la semaine 40.

Le critère ACR 30 pédiatrique utilisé dans cette étude est commun aux études ayant évalué les comparateurs.

La poussée ACR 30 pédiatrique était définie comme une détérioration $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 composantes du score ACR sans qu'il n'y ait d'amélioration $> 30\%$ de plus d'une des composantes restantes.

Les 6 composantes du score ACR sont les suivants :

- Evaluation globale du bien-être par le patient (ou sa famille) (échelle visuelle analogique EVA 0-100 mm)
- Evaluation globale du retentissement de la maladie par le médecin (échelle visuelle analogique EVA 0-100mm).
- Evaluation des fonctions physiques par le patient ou sa famille (questionnaire CHAQ)
- Nombre d'articulations actives,
- Nombre d'articulations à mobilité réduite
- Marqueurs de l'inflammation (VS ou CRP ; la VS a été utilisée dans cette étude).

Critères secondaires :

Douze (12) critères secondaires ont été analysés selon un ordre hiérarchique prédéfini. Dans le cas où le premier test était significatif, la seconde hypothèse pouvait être testée avec le même $\alpha = 0,05$ et ainsi de suite sauf en cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste :

1. proportion de patients ayant une réponse ACR30 pédiatrique à S40
2. proportion de patients ayant une réponse ACR50 pédiatrique à S40
3. proportion de patients ayant une réponse ACR70 pédiatrique à S40
4. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations actives
5. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion de la sévérité de la maladie (EVA médecin)
6. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion de la douleur (EVA patient)
7. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations à mobilité réduite
8. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion du bien-être du patient (EVA parent)
9. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion de la VS
10. Variation moyenne à S40 par rapport à l'inclusion du score CHAQ-DI
11. proportion de patients ayant une réponse ACR90 pédiatrique à S40
12. proportion de patients avec une maladie inactive à S40

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées dans la population ITT. La population ITT a été définie dans cette étude non comme l'ensemble de la population randomisée mais comme celle randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement (ce qui se rapproche donc d'une ITT modifiée).

La taille de l'échantillon (60 patients dans chaque groupe) a été déterminée sur la base d'une hypothèse du taux de poussée ACR 30 de 35% avec TCZ et de 65% avec le placebo pour montrer une différence statistiquement significative avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05.

Sur ces bases, 188 patients ont été recrutés dans la partie 1 pour être sûr d'avoir un nombre de patients suffisant au moment de la randomisation.

Résultats

Au total, 188 patients ont été inclus dans la 1^{ère} phase et traités par TCZ dont 153 à la posologie de 8 mg/kg et 35 à celle de 10 mg/kg (< 30 kg). A la fin de la 1^{ère} phase (semaine 16), 22 patients ont arrêté le traitement dont 15 patients pour une réponse insuffisante au TCZ, 3 pour événements indésirables, 1 perdu de vue et 3 refus du patient de poursuivre l'étude.

Par conséquent, sur les 188 patients initialement inclus, 166 patients ont été randomisés dans la 2^{ème} phase : 82 patients dans le groupe TCZ (66 patients traités par 8 mg/kg et 16 par 10 mg/kg) et 84 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus dans la phase 1 étaient les suivantes : les 188 patients inclus dans la phase 1 avaient en moyenne 11 ans avec une ancienneté moyenne de la maladie de 4 ans et une maladie active (notamment le nombre d'articulations actives était de 20). La majorité des patients (71%) avait déjà été traités par un traitement de fond et 32% par une biothérapie. Neuf pour cent (9%) des patients avaient été traités par 3 biothérapies ou plus, 56 patients par anti-TNF, 5 par anakinra, 5 par abatacept et 1 par canakinumab. La majorité d'entre-eux (79%) ont été traités au cours de l'étude de manière concomitante par MTX et par un corticoïde oral (46%).

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients randomisés dans les 2 groupes TCZ et placebo au cours de la phase 2 étaient similaires et sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients dans la phase double-aveugle de l'étude CHERISH

	Placebo N=81	TCZ N=82
Age moyen (DS)	11,2 (4,09)	11,1 (3,67)
Sexe féminin, n (%)	62 (77)	66 (80)
Poids moyen (kg) (DS)	39,40 (16,38)	41,43 (17,15)
Taille moyenne (cm) (DS)	141,32 (21,27)	143,30 (21,12)
Surface corporelle (m ²), moyenne (DS)	1,23 (0,35)	1,27 (0,35)
Ancienneté de la maladie moyenne (années) (DS)	4,20 (3,92)	4,48 (3,69)
N articulations actives moyenne (DS)	20,4 (13,8)	21,2 (13,6)
N articulations à mobilité réduites moyenne (DS)	17,0 (13,88)	16,5 (13,81)
Evaluation globale du bien-être (EVA patient), moyenne (DS)	58,6 (23,35)	45,5 (23,11)
Evaluation globale de la sévérité de la maladie (EVA médecin), moyenne (DS)	64,0 (19,31)	57,8 (20,30)
Score CHAQ-DI, moyenne (DS)	1,50 (0,73)	1,22 (0,67)
Score JADAS-27, moyenne (DS)	26,83 (10,66)	24,64 (8,42)
VS moyenne (mm/h) (DS)	36,29 (25,67)	31,70 (22,87)
Nombre de DMARD reçus précédemment, moyenne (DS)	1,1 (0,96)	1 (0,92)
Nombre de patients ayant précédemment reçus un DMARD /catégorie n (%)		
0	23 (28)	25 (30)
1	32 (40)	36 (44)
2	19 (23)	15 (18)
≥ 3	7 (9)	6 (7)
Nombre de patients ayant reçu précédemment au moins un traitement biologique, n (%)	23 (28)	27 (33)
Nombre de patients ayant précédemment reçus un traitement biologique/catégorie, n (%)		
0	58 (72)	55 (67)
1	15 (19)	14 (17)
2	5 (6)	10 (12)
≥ 3	3 (4)	3 (4)
Nombre de patients recevant du MTX, n(%)	64 (79)	67 (82)
Dose moyenne de MTX (mg/m ² /semaine) (DS)	13,56 (7,93)	12,31 (3,19)

Nombre de patients recevant au moins un corticoïde oral, n(%)	38 (47)	33 (40)
Dose moyenne de corticoïdes oraux (mg/kg/jour), (DS)	0,13 (0,05)	0,13 (0,05)

Résultats sur le critère principal

A la semaine 40, la supériorité du TCZ au placebo a été démontrée : la proportion de patients ayant une poussée ACR 30 pédiatrique a été de 25,6% dans le groupe TCZ (toutes posologies confondues) et de 48,1% dans le groupe placebo, $p=0,0024$ soit une différence pondérée de 21%. Cependant, ces taux de poussées observés dans les 2 groupes ont été différents de ceux attendus et utilisés pour le calcul du nombre de sujets nécessaires : 25,6% versus 35% dans le groupe TCZ et 48,1% versus 65% dans le groupe placebo.

Résultats sur les critères secondaires (cf. tableau 4)

Selon l'approche séquentielle prédéfinie l'absence de significativité sur un critère ne permettait pas d'analyser le critère suivant de la liste. Seuls 6 critères ont été significatifs.

Tableau 4. Résultats sur les critères secondaires de l'étude CHERISH

	Critères	Placebo N = 81	TCZ N = 82	p-value
1	Réponse ACR30 pédiatrique, n (%)	44 (54,3 %)	61 (74,4 %)	
	Différence pondérée (IC95%)	19% (5% ; 33%)		0,0084
2	Réponse ACR50 pédiatrique, n (%)	42 (51,9 %)	60 (73,2 %)	
	Différence pondérée (IC95%)	20% (6% ; 34%)		0,0050
3	Réponse ACR70 pédiatrique (%)	34 (42,0 %)	53 (64,6 %)	
	Différence pondérée (IC95%)	22% (7% ; 37%)		0,0032
4	Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations actives	-11,4	-14,3	
	Différence pondérée (IC95%)	-2,9 (-5,7 ; -0,1)		0,0435
5	Variation moyenne par rapport à l'inclusion de la sévérité de la maladie (EVA médecin)	-35,2	-45,2	
	Différence pondérée (IC95%)	-9,9 (-16,5 ; -3,4)		0,0031
6	Variation moyenne par rapport à l'inclusion de la douleur (EVA patient)	-22,3	-32,4	
	Différence pondérée	-10,2 (-17,6 ; -2,7)		0,0076
7	Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre d'articulations à mobilité réduite	-7,7	-9,5	
	Différence pondérée (IC95%)	-1,8 (-4,1 ; 0,5)		NS
8	Variation moyenne par rapport à l'inclusion du bien-être du patient (EVA parent)	-24,7	-32,1	
	Différence pondérée	-7,4 (-14,8 ; 0,0)		*****
9	Variation moyenne par rapport à l'inclusion de la VS	-12,0	-26,3	
	Différence pondérée (IC95%)	-14,3 (-19,6 ; -9,0)		*****
10	Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score CHAQ-DI	-0,6	-0,8	
	Différence pondérée (IC95%)	-0,2 (-0,4 ; 0,01)		*****
11	Réponse ACR90 pédiatrique, n (%)	19 (23,5 %)	37 (45,1 %)	
	Différence pondérée (IC95%)	21% (7% ; 35%)		*****
12	Proportion de patients en statut inactif de la maladie, n (%)	12 (14,8 %)	26 (31,7 %)	
	Différence pondérée (IC95%)	16% (3% ; 29%)		*****

Les différences de réponse sur les critères secondaires entre les deux groupes ont été ajustées selon les facteurs de stratification à l'inclusion (MTX et corticostéroïdes)
 ***** p-value non disponibles étant donné que le paramètre associé a été évaluée après rupture de la significativité de l'approche séquentielle.

Résultats d'autres analyses :

Les patients étaient stratifiés selon l'utilisation ou non du MTX et corticoïdes.

Les analyses réalisées sur de faible effectifs ont suggéré que :

- les patients traités par TCZ en association au méthotrexate ont eu moins de poussée ACR 30 que ceux traités en monothérapie.

	Placebo (n=81)		TCZ (n=82)	
	Oui (n=64, 79%)	Non (n=17)	Oui (n=67, 82%)	Non (n=15)
MTX associé	Oui (n=64, 79%)	Non (n=17)	Oui (n=67, 82%)	Non (n=15)
Poussée ACR 30 pédiatrique, n(%)	25 (39,1)	14 (82,4)	13 (19,4)	8 (53,3)
Réponse ACR 30 pédiatrique, n(%)	39 (60,9)	5 (29,4)	53 (79,1)	8 (53,3)

- les patients traités par le TCZ en association à un corticoïde ont eu autant de poussée que ceux non traités de manière concomitante.

	Placebo (n=81)		TCZ (n=82)	
	Oui (n=38)	Non (n=43)	OUI (n=33)	Non (n=49)
Corticoïde oral associé	Oui (n=38)	Non (n=43)	OUI (n=33)	Non (n=49)
Poussée ACR 30 pédiatrique, n(%)	21 (55,3)	18 (41,9)	8 (24,2)	13 (26,5)
Réponse ACR 30 pédiatrique, n(%)	18 (47,4)	26 (60,5)	24 (72,7)	37 (75,5)

Une analyse a été réalisée chez les patients préalablement traités par biothérapie et a suggéré que le nombre de poussée était plus élevé et la proportion de répondeurs ACR 30 pédiatrique moins importante chez ces patients que chez ceux naïfs de biothérapie.

	Placebo (n=81)		TCZ (n=82)	
	Oui (n=23)	Non (n=58)	Oui (n=27)	Non (n=55)
Traitement précédent par un agent biologique	Oui (n=23)	Non (n=58)	Oui (n=27)	Non (n=55)
Poussée ACR 30 pédiatrique, n (%)	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Réponse ACR 30 pédiatrique, n (%)	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)

Cependant, il convient de noter que les résultats de ces analyses sont à interpréter avec précaution compte tenu de la faiblesse des effectifs.

Les résultats de la phase d'extension ouverte (en cours) n'ont pas été fournis dans le présent dossier.

Aucune étude n'a comparé TCZ aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJIp.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Issues de l'étude pivot

Compte tenu de la méthodologie en retrait, tous les patients ont été exposés au tocilizumab (TCZ) au cours de l'étude CHERISH. Sur la base des données fournies par le laboratoire, la durée

médiane d'exposition a été de 48 semaines. Au cours de l'étude 159 patients (84,6%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les arrêts de traitement définitif pour EI ont concerné 7 patients et les arrêts temporaires environ 13%.

Les systèmes-organes classes les plus fréquemment rapportés ont été :

- « Infections et infestations » : 61,2% ;
- « Affections musculo-squelettique et du tissu conjonctif » : 34,0% ;
- Affections gastro-intestinales : 31,9% ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 22,3% ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 21,3 % ;
- Affections du système nerveux central : 19,7% ;
- Affections générales et au site d'administration : 16,5%.

Dix-sept patients (17) ont rapporté 22 EI graves dont 5 ont été considérés comme pouvant être liés au traitement selon l'investigateur : hypertension intracrânienne bénigne, uvéite, calcul rénal, pneumonie et cellulite. L'incidence des uvéites sera suivie et analysée dans le cadre du PGR.

Les infections les plus fréquentes ont été les rhinopharyngites et les infections des voies aériennes supérieures. Il y a eu un cas de tuberculose primaire dans une région endémique.

Onze (11) patients ont eu un EI au cours de la perfusion de TCZ (hypotension, céphalées, nausées) et 38 dans les 24 heures suivant la perfusion (troubles gastro-intestinaux et affections générales et au site d'administration). Aucune réaction d'hypersensibilité grave nécessitant l'arrêt du traitement n'a été rapportée. Deux cas de thrombocytopenies ont été rapportés d'intensité faible et considérés comme pouvant être reliés au TCZ selon l'investigateur.

Deux patients ont eu un EI hépatique (une hépatotoxicité d'intensité faible, une cholangite sclérosante avec une hypertransaminasémie ayant entraîné l'arrêt du traitement). Une constipation considérée comme grave a été rapportée.

Un patient a développé des anticorps anti-TCZ positifs, sans avoir de réaction d'hypersensibilité et a arrêté le traitement.

Une diminution des neutrophiles a été rapportée chez 3,7%. Une augmentation des transaminases hépatiques ALAT a été observée chez 3,7% des patients et ASAT chez moins de 1% des patients. Une élévation du cholestérol total >1,5 à 2 x LSN a été observée chez un patient et une élévation du LDL-cholestérol > 1,5 à 2 x LSN a été observée chez un patient.

Étude japonaise

Dans cette étude et sa phase d'extension réalisée chez 19 patients, 142 EI ont été rapportés, la majorité de ces EI a été considérée d'intensité faible (136/142). L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été les rhinopharyngites (15/19 patients). Six EI graves ont été rapportés chez 4 patients dont 4 infections. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Dix-huit (18) patients ont rapporté un EI pouvant être relié au traitement, les infections notamment mes rhinopharyngites ont été les effets indésirables les plus fréquents.

Issues des données de pharmacovigilance

Aucune analyse des données de pharmacovigilance spécifiques à la nouvelle indication AJIp n'a été fournie.

Conclusion

L'analyse des données de tolérance du TCZ dans le traitement de l'AJIp n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance par rapport au profil de tolérance connu du TCZ dans l'AJI systémique et la polyarthrite rhumatoïde. Les événements indésirables observés sont cohérents avec le profil de tolérance connu du TCZ à ce jour. Les infections ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des réactions à la perfusion ont été rapportées au cours des études mais aucun choc anaphylactique n'a été rapporté. Le plan de gestion des risques de ROACTEMRA est commun à toutes ses indications et voie d'administration et prévoit la surveillance d'événements indésirables identifiés importants notamment les « infections graves, les réactions graves d'hypersensibilité, neutropénie et complications de diverticulite » et potentiels notamment « les affections malignes, le développement squelettique des enfants ».

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du tocilizumab-TCZ dans le traitement de l'AJIp a été principalement évaluée dans l'étude de phase III CHERISH versus placebo. Dans cette étude de retrait, menée en 3 phases, d'une durée totale de 104 semaines, 188 patients ayant une forme active d'AJIp, n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate ont été inclus. Les patients pouvaient avoir été traités par biothérapies, cela a été le cas pour 32% des patients inclus.

À l'issue d'une 1^{ère} phase ouverte de 16 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par le TCZ, seuls les patients répondeurs ACR 30 soit 168/188 (89,4% de l'effectif initial) ont été inclus dans la 2^{ème} phase de l'étude d'une durée de 24 semaines, randomisée versus placebo (82 patients ont été traités par TCZ et 84 par placebo) puis dans une 3^{ème} phase de suivi ouverte.

Les études ayant évalué les comparateurs avaient utilisé la même méthodologie en retrait (sélection des patients répondeurs avant randomisation) et avaient été réalisées versus placebo. Cette méthodologie ne permet d'apprécier la quantité d'effet que chez les patients répondeurs au traitement évalué. Le choix du placebo comme comparateur pose problème du fait de l'existence de ces alternatives thérapeutiques.

La supériorité du TCZ par rapport au placebo a été démontrée sur le critère principal : le taux de poussée ACR30 pédiatrique à la semaine 40 a été de 25,6% dans le groupe TCZ et de 48,1% dans le groupe placebo, soit une différence pondérée de 21% (IC95% = [-35% ; -8%], $p=0,0024$). Ce critère est modeste compte tenu de l'objectif thérapeutique d'obtention de la rémission mais est commun à toutes les études ayant évalué des biothérapies dans l'AJIp. Dans l'étude CHERISH, les taux de poussées dans les 2 groupes ont été différents des hypothèses définies dans le plan statistique (placebo 48,1% vs 65%) et TCZ (25,6% vs 35%).

Sur les 12 critères secondaires d'efficacité évalués selon une approche séquentielle au cours de la phase II, 6 ont été améliorés de manière statistiquement significative dans le groupe TCZ par rapport au groupe placebo notamment les taux de réponse ACR 30, ACR 50 et ACR 70 pédiatrique à S40 (plus pertinent que l'ACR 30), le nombre d'articulations actives, l'évaluation globale de la sévérité de la maladie et l'évaluation de la douleur.

Les patients ont été stratifiés selon l'utilisation ou non du MTX et corticoïdes.

Les analyses réalisées dans les différents sous-groupes ont suggéré que l'efficacité du TCZ était meilleure en association au méthotrexate, chez les patients naïfs de biothérapie et indépendante de l'utilisation concomitante des corticoïdes. Toutefois les résultats de ces analyses sont à interpréter avec précaution compte tenu de la faiblesse des effectifs et des possibles différences en termes de sévérité des patients et de caractéristiques de la pathologie dans ces sous-groupes.

Aucune étude n'a comparé ROACTEMRA aux autres biothérapies notamment aux anti-TNF, il est donc difficile de définir sa place par rapport à ces médicaments dans le cadre d'une stratégie optimale de prise en charge.

L'analyse des données de tolérance du TCZ dans le traitement de l'AJIp n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance. Les événements indésirables observés sont cohérents avec le profil de tolérance connu du TCZ à ce jour. Les EI les plus fréquents ont été les infections essentiellement rhinopharyngites et infections des voies aériennes supérieures.

08.4 Programme d'études

Un registre de suivi des patients pédiatriques incluant ceux atteints d'AJIp et traités par TCZ est prévu et sera mis en place dans le cadre du PGR.

Une étude est en cours avec la forme sous-cutanée dans l'AJI polyarticulaire et systémique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence d'étude l'ayant comparé aux alternatives disponibles notamment aux autres biothérapies (anti-TNF, abatacept : modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T), la place de ROACTEMRA perfusion IV (inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6) dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ne peut être précisée.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une affection chronique grave et invalidante.
- ▮ ROACTEMRA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ En l'état actuel du dossier, la place de cette spécialité ne peut être précisée.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (maladie rare).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie s'inscrit dans le cadre des priorités de santé publique établies (plan « maladies rares », médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles (étude versus placebo, absence de données comparatives) et de sa voie d'administration intraveineuse, il n'est pas possible de présumer un impact supplémentaire attendu en termes de morbidité et de qualité de vie de la spécialité ROACTEMRA dans la prise en charge des patients.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact de ROACTEMRA dans cette indication sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est important dans l'indication de l'AMM à savoir le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante au méthotrexate.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de comparaison directe aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.

010.3 Population cible

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible de ROACTEMRA est constituée par les patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'AJI polyarticulaire évolutive répondant de manière insuffisante au méthotrexate.

Une revue systématique de la littérature de 2014³ a montré que l'incidence et la prévalence de l'arthrite juvénile idiopathique en Europe étaient très variables, estimée en 2010 respectivement à 1,6 à 23/100 000 et à 3,8 à 400/100 000, en raison de différences de méthodologie d'estimation entre les publications.

En France, la prévalence de l'AJI est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants (données ORPHANET, consulté en juin 2014).

Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1^{er} janvier 2013, 12 522 078 enfants d'âge compris entre 2 et 17 ans. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (source : avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible de ROACTEMRA dans l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 2 à 17 ans serait au maximum de 340 enfants.

³ S Thierry et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014 ; 81 :112-7.