

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 mai 2016***Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016****tocilizumab*****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 574 644 8 6)

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

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L04AC07 (Immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Important
ASMR	Sur la base des résultats au long cours des études cliniques et des données sur la croissance osseuse, du besoin thérapeutique partiellement couvert, des risques, notamment infectieux, liés à l'utilisation des anticorps monoclonaux à surveiller dans cette population pédiatrique, la Commission de la transparence considère que l'amélioration du service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) demeure 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	ROACTEMRA est un traitement de seconde intention 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 16/01/2009 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée à aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Plan de gestion des risques
Classification ATC	2015 L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AC : Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 : Tocilizumab

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité ROACTEMRA 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans son indication « 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 ».

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les récepteurs de l'IL-6 humaine de la sous-classe des IgG1.

La spécialité ROACTEMRA est inscrite depuis 2009, sur la liste des spécialités agréées aux collectivités chez l'adulte dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En 2011, elle a obtenu une 1^{ère} extension d'indication chez l'enfant dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

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 anticorps monoclonaux à surveiller dans cette population pédiatrique, la Commission de la Transparence avait considéré que ROACTEMRA (tocilizumab) apportait 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.

En mai 2013, dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans, la Commission avait estimé qu'en l'absence de comparaison directe aux autres anticorps monoclonaux disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, ROACTEMRA, perfusion IV n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- le traitement de la 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 (DMARDs¹) 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.

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.

ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite 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. »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 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.

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.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, comme mentionnées dans les tableaux ci-dessous.

Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l'administration du tocilizumab 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 tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients.

¹ Disease-modifying antirheumatic drugs

- 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 ⁶ /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 ⁶ /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 /µl)	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/µl, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	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

La réduction de la dose de tocilizumab 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.»

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est un terme générique qui désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines³. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR), l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) comporte sept entités cliniques, qui comprennent la forme systémique d'AJI (FS-AJI), dite maladie de Still (environ 4-17% des cas), la forme oligoarticulaire (environ 27-56% des cas), la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde dite séronégative (11-28%), l'AJI associée aux enthésopathies (3-11%), l'AJI associée au psoriasis (2-11%), la rare polyarthrite rhumatoïde (forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde) (2-7%), et les arthrites indifférenciées. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles.

Le traitement de l'AJI systémique a pour objectif de contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie). Il n'existe pas de traitement curatif.

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 traiter les 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 biologiques².

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 injections intra-articulaires de corticoïdes, lorsque persistent une ou quelques arthrites. L'utilisation des corticoïdes au long cours chez l'enfant est associée à de nombreux effets indésirables notamment un retard de croissance et une déminéralisation osseuse.

Les traitements immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, et les anti-TNF ont une AMM uniquement dans les AJI d'évolution polyarticulaire. Selon les experts et le protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la HAS², 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 PNDS²) sur avis d'experts dans les formes d'AJI ayant des signes systémiques persistants au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA) qui a l'AMM dans cette indication.

Le canakinumab (anti-IL 1), de même indication thérapeutique que le tocilizumab, s'administre en injection SC une fois par mois, pouvant permettre, contrairement à ROACTEMRA en perfusion IV 2 fois par mois (réservé à l'usage hospitalier), la prise en charge ambulatoire de certains patients. Compte tenu de sa longue demi-vie, l'utilisation du canakinumab doit être envisagée en tenant compte des risques infectieux et une attention particulière doit être portée à la possible survenue d'un syndrome d'activation macrophagique, rapportée dans les études cliniques avec le canakinumab, même s'il n'est pas formellement établi que le canakinumab augmente l'incidence de ce syndrome⁴.

² HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Arthrites juvéniles idiopathiques. Juillet 2009.

³ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁴ HAS. Avis de la Commission de Transparence. ILARIS 150 mg. 19 mars 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : Comparateur de ROACTEMRA dans l'indication AJIs

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT dans l'AJs	SMR	ASMR	Prise en charge
ILARIS (canakinumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1β</i> NOVARTIS PHARMA SAS	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 anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.	19/03/2014	Important	Comme ROACTEMRA (tocilizumab), ILARIS (canakinumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique active, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Il existe un seul comparateur cliniquement pertinent, le canakinumab (ILARIS).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Autriche, Belgique, Allemagne, Bulgarie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Irlande, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède	Oui	PR et AJIs
Lituanie, Pologne, Roumanie	Non	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	9 septembre 2009 Motif de la demande : Inscription Collectivités
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 (DMARDs) 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
SMR	Important
ASMR	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate utilisé à la posologie maximale tolérée, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux anti-TNF alpha. Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF alpha, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau II d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ROACTEMRA selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif : <ul style="list-style-type: none"> - de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...), - d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme...), - de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mai 2012 Extension d'indication.
Indication	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.
SMR	Important
ASMR	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.
Etudes demandées	La Commission souhaite être informée des résultats des études réalisées dans le cadre du PGR, notamment de ceux des registres européens.

Date de l'avis (motif de la demande)	4 décembre 2013 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.
Indication	Traitement en association au MTX ou <u>en monothérapie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active</u> , modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont eu 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).
SMR	Le service médical rendu par ROACTEMRA en monothérapie est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie.
ASMR	Chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie, compte tenu de la supériorité de ROACTEMRA (tocilizumab) par rapport à l'adalimumab en monothérapie (étude ADOCTA), la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA apporte en monothérapie une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'adalimumab en termes d'efficacité.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	23 juillet 2014 Extension d'indication.
Indication	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp: facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite 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.
SMR	Important
ASMR	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.

Études demandées	-
Date de l'avis (motif de la demande)	16 décembre 2015 Extension d'indication
Indication	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. 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 MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
Études demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

En 2012, ROACTEMRA avait été évalué par la Commission dans l'indication AJI systémique sur la base des résultats d'études suivantes (Avis du 9 mai 2012) :

Une étude de phase III TENDER (WA18221) versus placebo⁵ dont l'objectif principal 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 avaient 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.

Plusieurs études réalisées au Japon où ROACTEMRA a l'AMM dans l'AJIs depuis 2008 :

- une étude de phase II ouverte (MRA011JP) (n =11),
- une étude de phase III (MRA316JP) (n=56),
- l'extension en ouvert des études MRA011 et MRA 316 JP (MRA317JP) (n=60),
- une étude ouverte de phase III (MRA324JP) (n=82) dont le critère principal était la tolérance.

9.1.2 Nouvelles données d'efficacité

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation, le laboratoire a fourni des nouvelles données issues d'une revue de la littérature :

- Une analyse complémentaire à 24 mois de l'étude de phase III (TENDER) pour évaluer l'impact du traitement par TCZ sur la croissance et les paramètres biologiques liés à la croissance⁶,
- Une analyse complémentaire à 36 mois de l'étude japonaise de phase III (MRA316JP) sur un effectif de 50 patients traités par TCZ pour évaluer l'impact sur la croissance⁷.

⁵ Le choix du placebo comme comparateur était justifié par l'absence de médicament ayant une AMM dans le traitement de l'AJI systémique.

⁶ De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheum* 2015;67:840-8.

⁷ Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2013 ;72:627-8.

- Une analyse complémentaire groupée à 42 mois des données d'efficacité de 2 études japonaise (l'étude de phase II (n=11) et l'étude de phase III (MRA316JP) (n=56)⁸.
- Une étude sur la destruction articulaire chez 7 patients traités par TCZ⁹

9.1.2.1 Analyse post hoc de l'étude de phase III TENDER⁶

Une analyse post hoc de l'étude TENDER (évaluée par la CT dans l'avis du 9 mai 2012) a évalué l'impact à 2 ans du traitement par TCZ sur la croissance et les paramètres biologiques liés à la croissance chez des patients atteints d'AJIs âgés de 2-17 ans.

A l'issue de la période contrôlée versus placebo de 12 semaines, les 112 patients atteints d'AJIs initialement randomisés (37 dans le groupe placebo et 75 dans le groupe TCZ 8 mg/kg) ont tous reçu du TCZ dans une phase d'extension ouverte avec un suivi à long terme jusqu'à 5 ans.

La taille des enfants a été estimée par la différence exprimée en nombre de déviations standard (DS) entre la taille moyenne des enfants par rapport à la taille moyenne des enfants du même âge. L'analyse post hoc a porté sur les 83 patients qui n'avaient pas reçu d'hormone de croissance et n'avaient pas atteint le stade Tanner 5 (correspondant à l'âge adulte selon des critères morphologiques) à la fin de la 1^{ère} année de traitement.

A l'inclusion (correspondant au début du traitement par TCZ), les patients avaient un retard de croissance avec une taille moyenne de -2,2 DS par rapport à la norme. Pendant la 1^{ère} année de traitement par TCZ, la vitesse de croissance moyenne était de 6,6 cm/an, puis de 6,8 cm/an durant la seconde année, alors que la vitesse de croissance moyenne était de 3,0 cm/an avant le début du traitement (p <0,0001). La taille moyenne a augmenté pendant l'année 1 de 0,29 DS et l'année 2 de 0,31 DS (p <0,0001). A l'inclusion, les patients avaient des taux bas d'IGF-1 (-1,0 ± 1,4 DS; p<0,0001 par rapport à la norme du même âge). Les taux d'insuline-like growth factor 1 (IGF-1) ont augmenté de manière significative (-0,2 DS pour l'année 1 et -0,1 DS pour l'année 2 (p <0,0001). Les taux des marqueurs de l'activité osseuse tels que l'ostéocalcine (OC), le C-télopeptide du collagène de type I (CTX-I) ainsi que le rapport OC/CTX-I ont significativement augmenté entre l'inclusion et l'année 2.

9.1.2.2 Données de la phase d'extension en ouvert d'une étude de phase III⁷

L'étude MRA316JP réalisée au Japon entre 2004 et 2005, précédemment évaluée par la Commission dans son avis du 9 mai 2012, comportait une phase ouverte 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. Les patients répondeurs entraient dans une seconde phase de 12 semaines randomisée, en double aveugle versus placebo, puis dans une phase d'extension ouverte de 144 semaines. Un total de 50 patients (sur 56 inclus initialement) est entré dans la phase d'extension ouverte de l'étude. Deux patients sont sortis d'étude durant la 1^{ère} année en raison de survenue d'événements indésirables.

A la semaine 144, les réponses ACR pédiatriques 30, 50, 70 étaient respectivement de 82,1% (IC95% 69,6 à 91,1), 80,4%, (IC95% 67,6 à 89,8), 75% (IC95% 61,6 à 85,6). La maladie était considérée comme inactive pour 32 patients sur 56 (57,1%) ; les patients sortis d'essai ayant été considérés comme des échecs.

La dose moyenne de corticoïdes à l'inclusion était de 0,51 mg/kg et a diminué de plus de 50 % pour 75,6% des patients et de plus de 70% pour 57,8% des patients ayant complété la semaine 144.

La taille des patients a été estimée par la différence exprimée en nombre de déviations standards (DS) entre la taille moyenne des enfants par rapport à la taille moyenne d'enfants du même âge dans la population générale japonaise à chaque temps d'évaluation.

⁸ Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Long term safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. J Rheumatol. 2014 ;41:759-67.

⁹ Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. Ann Rheum Dis 2011;70:1693-1695.

La taille moyenne à l'inclusion était de -2,67 DS (DS 1,97), reflet d'une altération importante de la croissance. Celle-ci était corrélée avec la durée de la maladie et était plus importante chez les patients avec une maladie de longue durée. La variation moyenne de la taille à l'inclusion jusqu'à la semaine 144 était minime (0,04 DS (DS 1,06). Toutefois, la moyenne ajustée de la variation de la taille à la semaine 144 était significativement plus élevée chez les patients ayant une dose journalière de prednisolone inférieure à la dose médiane de 0,22 mg/kg (0,36 (IC95% -0,22 à 0,95); n=22) que celle des patients ayant une dose supérieure à la médiane (-0,30 (IC95% -0,87 à 0,27); n=23) (p=0,04).

9.1.2.3 Données des phases d'extension en ouvert de 2 études (phase II et III)⁸

Le laboratoire a fourni la publication de données déjà examinées par la Commission dans son avis du 9 mai 2012.

Dans cette étude, les auteurs ont regroupé les résultats de 2 études réalisées au Japon (une de phase II portant sur 11 patients et l'étude de phase III MRA316JP portant sur 56 patients) chez des patients atteints d'AJI active et traités par TCZ. Après les phases randomisées de chacune des 2 études, les patients ont été traités en ouvert par du TCZ (8 mg/kg toutes les 2 semaines) sans utilisation concomitante de traitement de fond.

Au total, 60 patients ont été inclus dans les phases ouvertes (10 patients dans l'étude de phase II et 50 patients dans l'étude de phase III). Un total de 52 patients a complété la durée de suivi de 168 semaines. Tous les patients ont reçu des corticoïdes à l'inclusion. La médiane de durée d'exposition au TCZ a été de 3,4 ans.

Les taux de réponse ACR atteints au début de la période de traitement par TCZ ont été maintenus tout au long l'étude. A la semaine 168, les réponses ACR pédiatriques 30, 50, 70, 90, 100 étaient respectivement de 80,3%, 80,3%, 75,4%, 60,7%, et 18,0%.

Sur les 67 patients initialement inclus dans les 2 études, 22 (32,8%) avaient complètement arrêté les corticostéroïdes sans poussée.

9.1.2.4 Evolution radiologique osseuse⁹

L'évolution radiologique osseuse a été analysée sur quelques 7 patients atteints d'AJIs, âgés de 8,6 ans (min 3,4 ans - max 10,4 ans) au début du traitement par TCZ (8mg/kg toutes les 2 semaines) et suivis 56 mois (min 55 mois - max 57 mois). Les anomalies radiographiques de type pincement articulaire, lésion sous-chondrale, érosion sont passées au début du traitement de 42,9%, 12,9% et 21,4% à 30,7%, 1,4% et 0% à la fin du traitement. Le score de Larsen modifié (0 à 50) qui explore l'état articulaire (score de 0 [normal] à 5 [destruction]) de 10 grosses articulations (épaules, coudes, hanches genoux, chevilles) est passé de 17,6 avant traitement à 10,1 à la fin du suivi (p<0,05). Le score de Poznanski, qui explore la destruction articulaire des mains et des poignets n'a pas été modifié entre le début et la fin du traitement.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des nouvelles études cliniques

Parmi les 67 patients inclus dans les phases d'extension à long terme (médiane de durée d'exposition au TCZ de 3,4 ans) des 2 études conduites au Japon (l'une de phase II avec 11 patients et l'autre de phase III avec 56 patients) chez des patients atteints d'AJIs active et traités par TCZ, les taux d'événements indésirables (EI) et d'EI graves (EIG) étaient de 803,7/100 patients-années et de 34,7/100 patients-années, respectivement.

L'EIG le plus fréquent était les infections (13,2/100 patients-années), puis les anomalies biologiques (5,3/100 patients-années), les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (3,9 /100 patients-années) et les troubles gastro-intestinaux (3,9/100 patients-années).

Les EIG infectieux étaient des gastro-entérites (12 cas), des pneumonies (7 cas), des bronchites (2 cas), des cellulites (2 cas), des rhinopharyngites (2), des abcès sous-cutanés (2 cas) ou périamygdalien (1 cas), une varicelle (1 cas) et une entérite infectieuse (1 cas). Aucun patient n'a développé d'hypertension artérielle pulmonaire.

Aucun cas de cancer ou de décès n'a été signalé. Deux réactions graves à la perfusion ont été rapportées chez des patients sans anticorps anti-TCZ. Un syndrome d'activation macrophagique (SAM) confirmé et 1 cas potentiel de SAM ont été identifiés. Dans les 2 cas, le TCZ a pu être réintroduit.

Deux patients (négatifs pour la recherche d'anticorps TCZ) ont eu une réaction à la perfusion grave.

Cinq patients (7,5%; 3 pendant la phase randomisée et 2 durant la phase d'extension) ont été testés positifs pour les anticorps anti-TCZ. Pour 1 patient, le résultat est rapidement redevenu négatif. Les 4 autres patients ont développé une réaction à la perfusion d'intensité modérée entraînant la sortie d'essai.

Des neutropénies de grade 3 (500 à < 1000/ml) ont été rapportées pour 12 patients (17,9%) et de grade 4 (< 500 ml) pour 1 patient (1,5%). Toutes les neutropénies ont été transitoires. Tous les patients qui ont une neutropénie ont repris le traitement, sans récurrence de la neutropénie, sans prescription de facteur de stimulation de croissance des granulocytes.

Le taux moyen des enzymes hépatiques est resté stable au cours de l'étude. Des élévations de grade 3 (plus de 5 fois à 20 fois la normale) des ASAT et ALAT ont été rapportées chez 6 patients (9,0%) et 4 patients (6,0%), respectivement. Des élévations de grade 4 (plus de 20 fois la normale) des ASAT et ALAT ont été rapportées chez 2 patients (3,0%) et 1 patient (1,5%), respectivement.

Le taux moyen du cholestérol total est resté stable au cours de l'étude. Toutefois, 8 patients (11,9%) ont eu une élévation de grade 2 (>200 mg/l à 400 mg/l) et 1 patient (1,5%) une élévation de grade 3 (>400 mg/l à 500 mg/l). Comme, à la réduction de doses des corticostéroïdes, les élévations du cholestérol total se sont normalisées, aucun patient n'a reçu de traitement hypolipidémiant.

Données sur le syndrome d'activation macrophagique (une des complications les plus graves de l'AJIs)

A partir des données du registre de surveillance japonais chez des patients atteints d'AJIs et ayant débuté un traitement par TCZ entre avril 2008 et janvier 2012, une analyse des SAM et syndromes apparentés survenus après introduction du TCZ a porté sur 394 patients inclus et suivi sur 52 semaines.

Vingt-cinq épisodes de SAM, de lymphohistiocytoses hémophagocytaires, ou de syndromes hémophagocytaires associés à une infection à Epstein-Barr virus ont été rapportés chez 23 patients.

Un comité de revue des données de tolérance a conclu à :

- 3 SAM confirmés chez 3 patients,
- 12 SAM probables chez 11 patients,
- 2 syndromes hémophagocytaires associés à une infection à Epstein-Barr virus chez 2 patients,
- 8 événements non-SAM chez 8 patients.

Le taux de SAM confirmés ou probables était de 3,6% (14/394) chez 394 enfants atteints d'AJIs traités par TCZ et suivis 52 semaines. L'incidence des SAM rapportée dans la littérature au cours de l'AJI est de l'ordre de 6,8% à 13%. Aucun décès lié à un SAM ou un syndrome hémophagocytairé associé à une infection à Epstein-Barr virus n'a été rapporté dans l'étude.

9.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des données internationales post-commercialisation portant sur la période du 11 avril 2010 au 10 avril 2015 ne met pas en évidence de signal particulier et ne modifie pas le profil de tolérance de ROACTEMRA précédemment établi.

9.2.3 Données issues du RCP

« Patients atteints d'AJIs

La tolérance du tocilizumab dans l'AJIs a été étudiée chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle de 12 semaines, 75 patients ont reçu un traitement par tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg en fonction du poids). Les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert en cours, après ces 12 semaines ou lors de la mise sous tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie.

En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR. Par rapport à la population adulte PR, les patients atteints d'AJIs ont présenté une fréquence plus élevée de rhinopharyngite, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des transaminases hépatiques et diarrhée.

L'augmentation du cholestérol a été rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'AJIs que chez les adultes atteints de PR.»

9.2.4 Données issues d'autres sources

Le Plan de gestion des risques européen caractérise le profil de tolérance de ROACTEMRA dans les indications pédiatriques :

- Risques importants identifiés : infections graves, réactions graves d'hypersensibilité, neutropénies.
- Risques importants potentiels : développement du squelette, immunogénicité, affections malignes, normalisation de l'expression des isoenzymes du CYP450.
- Informations/données manquantes : syndrome d'activation macrophagique (SAM) dans l'AJIs.

Le plan de pharmacovigilance comporte la mise en place de questionnaires spécifiques pour documenter au mieux les infections graves avec recueil du taux de neutrophiles, les réactions graves d'hypersensibilité, les affections malignes.

Les activités additionnelles comportent :

- 3 registres nationaux prospectifs dans les maladies rhumatismales (Grande-Bretagne, Suède, Allemagne),
- Une analyse particulière sur les arthrites septiques hémotogènes dans la population AJIs.
- Une étude sur le mécanisme de la diminution des neutrophiles périphériques
- 2 études et un registre chez des enfants atteints d'AJIs et d'AJIp, axées en particulier sur le développement squelettique et la croissance mais aussi sur la recherche d'une adaptation de dose quand la réponse clinique est obtenue.
- Un dosage des anticorps anti-tocilizumab (spécifiques et neutralisants) lors de réactions d'hypersensibilité ou de réactions liées à la perfusion dans plusieurs essais cliniques interventionnelles.

En plus des activités de routine, des documents de minimisation du risque (carte d'alerte patient, livret patient, livret destiné aux infirmiers/ères, livret destiné aux médecins/pharmaciens) ont été implémentés pour ROACTEMRA dans l'indication de l'AJIs.

09.3 Résumé & discussion

Pour rappel, sur la base des données d'efficacité disponibles, la Commission avait conclu dans son avis du 09/05/2012.

« 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 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 MRA011JP7) ont suggéré le maintien de l'efficacité du tocilizumab jusqu'à 324 semaines.»

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et l'ASMR de ROACTEMRA dans l'AJIs, les nouvelles données fournies portent principalement sur des résultats d'analyses de phase d'extension non comparative, ouverte.

Une analyse post hoc des données à long terme (24 mois) de la phase d'extension en ouvert de l'étude de phase III TENDER a montré que sur un effectif de 83 patients atteints d'AJIs et traités par TCZ, ceux-ci rattrapaient significativement leur croissance à 12 et 24 mois, avaient une normalisation des taux d'IGF-1 et une amélioration de la balance du remodelage osseux favorisant la formation des os.

L'analyse des données à long terme de la phase d'extension en ouvert d'une étude de phase III conduite au Japon⁷ (ayant inclus 56 patients) a montré le maintien d'efficacité à 36 mois sur les réponses ACR pédiatriques, les effets négatifs de la corticothérapie sur la croissance, l'effet favorable du TCZ sur la croissance, lorsque la corticothérapie peut être diminuée.

Une analyse groupée des données à long terme des phases d'extension ouvertes de 2 études japonaises ayant inclus 56 et 11 patients a montré le maintien d'efficacité à 42 mois sur les réponses ACR pédiatriques. Près de un tiers des patients sont parvenus à arrêter complètement la corticothérapie.

Chez 7 enfants, traités par TCZ et suivis 56 mois, les scores de destruction radiologique ne se sont pas aggravés (score de Poznanski - mains-poignets) ou se sont améliorés (score de Larsen - épaules, coudes, hanche genoux, chevilles).

Pour rappel, sur la base des données de tolérance disponibles, la Commission avait conclu dans son avis du 09/05/2012.

« 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. »

Les nouvelles données de tolérance ne mettent pas en évidence de signal particulier. Selon les données du registre de surveillance japonais chez des patients atteints d'AJIs et ayant débuté un traitement par TCZ entre avril 2008 et janvier 2012, le taux de SAM confirmés ou probables était de 3,6% (14/394). Aucun décès lié à un SAM ou un syndrome hémophagocytaire associé à une infection à Epstein-Barr virus n'a été rapporté dans l'étude.

09.4 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou prévue.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le tocilizumab (ROACTEMRA) et le canakinumab (ILARIS) sont deux alternatives thérapeutiques 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.

ROACTEMRA s'administre en perfusion intraveineuse¹⁰ 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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'arthrite juvénile idiopathique altère significativement la qualité de vie des enfants qui en sont atteints.
- ▀ ROACTEMRA est un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il n'existe qu'une alternative thérapeutique ayant l'AMM dans cette indication, le canakinumab (ILARIS).
- ▀ ROACTEMRA est un traitement de seconde intention 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.

▀ Intérêt de santé publique

Le poids de l'AJI, pathologie rare, sur la santé publique peut être considéré comme faible du fait du nombre restreint de patients concernés par cette affection. Le poids représenté par l'indication de ROACTEMRA, indiqué chez les patients à partir de 2 ans qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et par corticoïdes systémiques, est donc au mieux faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Dans son avis du 9 mai 2012, la Commission avait estimé que ROACTEMRA apportait une réponse partielle au besoin de santé publique identifié et qu'en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, un impact de santé publique au mieux faible était attendu pour ROACTEMRA dans cette indication.

Les nouvelles données fournies ne sont pas susceptibles de modifier cette appréciation.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA reste important dans l'indication du traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique

¹⁰ Le développement d'une forme sous-cutanée est actuellement en cours (AMM prévue pour 2018).

(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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sur la base des résultats au long cours des études cliniques et des données sur la croissance osseuse, du besoin thérapeutique partiellement couvert, des risques, notamment infectieux, liés à l'utilisation des anticorps monoclonaux à surveiller dans cette population pédiatrique, la Commission de la transparence considère que l'amélioration du service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) demeure 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.

011.3 Population cible

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

Selon les données de l'INED, il y aurait en France, au 1^{er} janvier 2015, environ 12 628 600 enfants âgés de 2 à 17 ans.

Selon ORPHANET¹¹, la prévalence de l'AJI systémique en France est estimée à environ 5 /100 000 soit environ 630 patients.

Estimation

On ne dispose pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la part des patients présentant une réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes parmi ces 630 patients atteints d'AJI systémique.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée et aux posologies de l'AMM.

¹¹Les cahiers d'Orphanet, série maladies rares. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Mars 2016.