

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 avril 2019*tocilizumab***ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC)**

B/4 (CIP : 34009 278 248 4 5)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L04AC07 (immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine 6)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés <u>de 1 an et plus</u>, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) <u>et</u> corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou lorsque le traitement par MTX est inadapté, ou en association au MTX. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 23/04/2014 (procédure centralisée) dans la PR extension d'indication dans l'artérite à cellules géantes : 18/09/2017 Extension d'indication dans l'AJI polyarticulaire : 12 avril 2018 Extension d'indication dans l'AJI systémique : 29 octobre 2018 Plan de gestion des risques : évaluation de la tolérance à long terme dont un registre dans l'AJIp.
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Classification ATC	L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 tocilizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la forme sous-cutanée (SC) en seringue pré-remplie¹ de ROACTEMRA dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) à partir de l'âge de 1 an. Cette spécialité a une AMM depuis 2014 dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), 2017 dans l'artérite à cellules géantes (ACG) et 2018 dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp).

Son AMM dans l'AJIs le situe en deuxième intention après échec des corticoïdes et des AINS.

A noter que la forme pour perfusion IV de ROACTEMRA dispose depuis 2011 d'une AMM dans l'AJIs à partir de l'âge de 2 ans (avis de la Commission du 09 mai 2011). Les autres biothérapies ayant l'AMM dans cette indication sont :

- KINERET (anakinra, anti-IL1), une injection SC par jour, dès l'âge de 8 mois à condition que le poids soit d'au moins 10 kg, AMM en 1^{ère} intention (avant corticothérapie) ou plus et,
- ILARIS (canakinumab, anti-L1) SC une fois par mois, à partir de 2 ans (schéma psologique à partir de 7,5 kg), AMM en 2^{ème} intention comme ROACTEMRA.

La mise à disposition de la voie SC de ROACTEMRA (une injection/semaine si poids \geq 30 kg ou toutes les 2 semaines si poids $<$ 30 kg) a pour objectif de proposer une alternative pouvant être réalisée à domicile pour ces enfants mais sous surveillance.

Pour rappel, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques² avec le tocilizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ Il existe une présentation en stylo non concernée par l'évaluation car elle n'a pas l'AMM chez l'enfant.

² cf. RCP

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 MTX³.
- 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 (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.

ROACTEMRA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).

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.

ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 1 an et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou lorsque le traitement par MTX est inadapté, ou en association au MTX. »

04 POSOLOGIE

«La posologie recommandée chez les enfants âgés de plus de 1 an est **de 162 mg une fois toutes les semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients pesant moins de 30 kg**. Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir ROACTEMRA par voie sous-cutanée.

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.

³ Indication non remboursable

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'AJs, 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'AJs, 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'AJs, 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'AJs.

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 semaines⁷. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁸, l'AJI comporte sept entités cliniques avec chacune une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- **La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still,**
- La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou extensive) en fonction de l'évolution après 6 mois
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)
- L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite
- L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique
- Les arthrites indifférenciées.

La forme systémique représente environ 10-11% des cas d'AJI. Sa prévalence est comprise entre 3,3 et 33 enfants pour 100 000⁹. La maladie débute habituellement entre 3 et 5 ans. Les signes cliniques associent une fièvre élevée oscillante au cours de la journée avec plusieurs pics à 39°C ou plus ; c'est au moment de ces pics thermiques que surviennent les éruptions fugaces et diffuses érythémateuses ou pseudo-urticariennes. La présence d'arthrite est indispensable au diagnostic, mais est parfois retardée dans le temps. La diffusion de l'atteinte articulaire est variable (mono, oligo ou polyarthrite) touchant aussi bien les petites que les grosses articulations, de façon plus ou moins symétrique. A cette triade caractéristique et diagnostique peuvent s'associer des adénopathies et une hépatosplénomégalie. Des complications viscérales à type de péricardite, épanchement pleural ou péritonite séreuse avec douleurs abdominales peuvent être présentes. Il n'y a pas de signe biologique spécifique, mais il existe un syndrome inflammatoire majeur avec une élévation importante du taux de ferritine et une diminution du pourcentage de ferritine glycosylée⁹.

Selon le PNDS⁴ élaboré en 2017 par les centres de références de l'AJI, l'objectif de la prise en charge est de « contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie), dépister et traiter les complications de la maladie, adapter le traitement en fonction de l'évolution, prévenir les effets indésirables des traitements et, assurer la bonne qualité de vie et le bon développement psychosocial de l'enfant ».

Le PNDS précise que le traitement repose sur les AINS, la corticothérapie et, des biothérapies particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab, en fonction de la gravité de la maladie). Les corticoïdes sont utilisés en routine en première intention. Ils n'ont qu'une efficacité suspensive et leur administration à des doses élevées sur une durée prolongée peut être à l'origine d'effets indésirables inacceptables. Une biothérapie par anti-IL1 peut se discuter, dans des cas particuliers, avant une corticothérapie générale après avis d'expert d'un centre de référence ou de compétence.

⁴ PNDS - Protocole National de Diagnostic et de Soins. Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles). Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) et Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) 2017.

⁵ Hinze C et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:290-300.

⁶ Shenoi S et al. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *The journal of pediatrics*

⁷ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁸ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004;31:390–2.

⁹ Orphanet. Arthrite juvénile idiopathique systémique. Chantal Job Deslandre 2007.

D'autres traitements (hors AMM) comme la thalidomide ou le recours à une immunosuppression intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont d'utilisation exceptionnelle et uniquement à discuter chez des patients dont la maladie reste active après échec des traitements précédents⁴. La rééducation fonctionnelle peut avoir une place chez certains patients.

En conclusion, les alternatives thérapeutiques validées par une AMM comme traitement de fond de l'AJI systémique sont peu nombreuses. Il existe donc un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de ces maladies rares en particulier dans les formes cortico-résistantes ou cortico-dépendantes, réfractaires aux traitements de fond actuels.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Compte tenu de son libellé d'AMM, ROACTEMRA 162 mg solution injectable en seringue préremplie pour administration sous-cutanée (SC) peut être utilisée **en 2^{ème} intention ou plus** (après un traitement par AINS et corticoïdes).

A ce stade de la stratégie, 3 spécialités appartenant à la même classe pharmacothérapeutique (inhibiteurs de l'interleukine) que ROACTEMRA SC disposent d'une AMM à savoir :

- **ILARIS (canakinumab), inhibiteur de l'IL-1** qui s'administre par voie SC une fois par mois (à partir de 2 ans, 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg, dose maximale 300 mg),
- **KINERET (anakinra), inhibiteur de l'IL-1** qui s'administre par voie SC une fois par jour (à partir de 8 mois si au moins 10 kg, 1 à 2 mg/kg/jour, 100 mg/jour, possibilité d'aller jusqu'à 4 mg/kg/jour),
- **ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV), [tocilizumab], inhibiteur de l'IL-6** qui s'administre en perfusion IV d'1 heure toutes les 2 semaines (à partir de 2 ans, 8 mg/kg chez les enfants de poids ≥ 30 kg et 12 mg/kg chez ceux pesant moins de 30 kg).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
ILARIS (canakinumab) Novartis Pharma	ILARIS est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de <u>2 ans et plus</u> , 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.
ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV), (tocilizumab) Roche	Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de <u>2 ans et plus</u> , 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	09/05/2012	Important	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.
KINERET (anakinra) Swedish Orphan Biovitrum	KINERET est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.	06/02/2019	Important	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de KINERET démontrée versus placebo après un mois de traitement en double aveugle dans l'étude Quartier et al. chez des patients en échec de la corticothérapie (faible effectif et courte durée), - l'absence de données versus les autres biothérapies ayant une AMM en deuxième intention à savoir le canakinumab (autre anti-IL 1) et le tocilizumab (anti-IL6), ne permettant pas de le situer par rapport à ces derniers, - la place établie de KINERET dans la prise en charge de l'arthrite juvénile systémique (maladie rare) depuis de nombreuses années, <p>la Commission considère que KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AJIs.</p>

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements non médicamenteux en complément du traitement médicamenteux :

- Techniques de gestion de la douleur chronique (application de glace sur les articulations, relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques).
- Rééducation fonctionnelle visant à prévenir la survenue de la raideur, des déformations articulaires et de l'amyotrophie peut être utile chez certains patients.
- Education thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA SC dans l'AJIs à partir de l'âge de 2 ans. Entre 1 an et 2 ans, KINERET qui dispose d'une AMM dès 8 mois (poids \geq 10 kg) est le seul comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

ROACTEMRA SC dispose d'une AMM dans l'AJIs en Europe et aux USA (13/09/2018).

Prise en charge

L'évaluation en vue de sa prise en charge est actuellement en cours en Allemagne, Espagne, Italie et au Royaume-Uni.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'AMM de la spécialité ROACTEMRA SC a été étendue au traitement de l'AJIs principalement sur la base d'une étude pharmacocinétique de phase 1b (WA28118) réalisée chez 51 patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'AJIs. Elle a permis de déterminer la dose appropriée de ROACTEMRA par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des profils pharmacocinétique/pharmacodynamique et de tolérance comparables à ceux de la voie intraveineuse.

Pour mémoire, l'AMM de ROACTEMRA SC dans l'AJIp avait aussi été obtenue sur la base d'une étude pharmacocinétique par rapport à la forme IV disposant déjà de cette indication.

08.2 Tolérance

Dans l'étude pharmacocinétique, la tolérance de ROACTEMRA par voie sous-cutanée étudiée chez 51 patients a été globalement similaire à celui observé dans les autres indications.

Les EI les plus fréquemment observés ont été les infections virales des voies respiratoires supérieures (25,5%), les neutropénies (25,5%), la toux (23,5%), les infections des voies respiratoires supérieures (21,6%), les érythèmes au point d'injection (19,6%).

Selon le RCP, « le profil de sécurité de ROACTEMRA demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT. Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité. »

Le PGR européen a été mis à jour lors de l'extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Catégories	Risques
Risques identifiés importants	Infections graves Complications de diverticulite Réactions graves d'hypersensibilité Neutropénie
Risques potentiels importants	Thrombocytopénie et risque potentiel de saignement Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine et risque potentiel d'hépatotoxicité Paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires Affections malignes Troubles démyélinisants, Immunogénicité

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'AJIs repose sur les AINS, la corticothérapie et, des biothérapies particulièrement les antagonistes des cytokines de l'inflammation telles que les interleukines 1 et 6 (anakinra, canakinumab et tocilizumab), en fonction de la gravité de la maladie.

Les corticoïdes sont utilisés en routine en première intention. Ils n'ont qu'une efficacité suspensive et leur administration à des doses élevées sur une durée prolongée peut être à l'origine d'effets indésirables inacceptables.

Une biothérapie par anti-IL1 peut se discuter, dans des cas particuliers, avant une corticothérapie générale après avis d'expert d'un centre de référence ou de compétence.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé les biothérapies ciblant l'IL-1 ou l'IL-6 dans l'AJI, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser dans la prise en charge.

D'autres traitements (hors AMM) comme la thalidomide ou le recours à une immunosuppression intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont d'utilisation exceptionnelle et uniquement à discuter chez des patients dont la maladie reste active après échec des traitements précédents.

La rééducation fonctionnelle peut avoir une place chez certains patients.

Place de ROACTEMRA SC dans la stratégie thérapeutique

ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie est un traitement de deuxième intention chez les patients âgés de 1 an et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le tocilizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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 désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. La forme systémique de l'AJI (maladie de Still) survient préférentiellement entre l'âge de 1 et 5 ans. 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.

► ROACTEMRA SC entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du nombre restreint de patients concernés par cette maladie rare,
- du besoin médical,
- de l'absence de données comparatives versus les autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas possible de présumer que ROACTEMRA SC aura un impact supplémentaire en termes de morbidité,
- l'impact potentiel sur l'organisation du système de soins de la mise à disposition de la forme à administration sous-cutanée en permettant une réduction de la durée d'administration du traitement et une administration réalisable à domicile. Il reste cependant nécessaire d'assurer une surveillance après l'administration,

ROACTEMRA SC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

► Cette spécialité est un traitement de deuxième intention chez les patients âgés de 1 an et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (ILARIS et ROACTEMRA IV à partir de l'âge de 2 ans et KINERET à partir de l'âge de 8 mois (si poids d'au moins 10 kg).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie est important dans l'indication de l'AMM.

011 AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

ROACTEMRA par voie sous-cutanée en seringue pré-remplie est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

012 POPULATION CIBLE

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible de ROACTEMRA SC est constituée par les patients âgés de 1 à 17 ans atteints d'AJI systémique ayant répondu de manière inadéquate à un traitement par AINS et corticoïdes.

En France, il est estimé qu'environ 4 000 enfants sont atteints d'AJI⁴. Parmi ceux-ci, la proportion de patients ayant une forme systémique d'AJI est comprise entre 4 et 17%^{4,10}. Ainsi, en France, entre 160 et 680 enfants seraient atteints d'AJIs. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de ces patients qui ont une maladie active malgré un traitement antérieur par AINS et corticoïdes.

En conclusion, les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de ROACTEMRA SC dans cette maladie rare. Elle serait au maximum de 680 patients.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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%**

► **Conditionnements :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission rappelle que ROACTEMRA SC est un médicament d'exception.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques¹¹ avec le tocilizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹⁰ Ravelli A et al. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007;369(9563):767-78.

¹¹ cf. RCP