

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****ROACTEMRA** (tocilizumab), inhibiteur de l'interleukine 6**Progrès thérapeutique modéré  
dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique  
chez les enfants de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un traitement  
par AINS et corticoïdes****L'essentiel**

- ▶ ROACTEMRA a désormais l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique active chez l'enfant à partir de 2 ans, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques.
- ▶ Il peut être utilisé en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie, en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le MTX est inadapté.
- ▶ Son utilisation doit tenir compte des risques infectieux et allergiques.

**Indication préexistante**

- ROACTEMRA a déjà l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

**Stratégie thérapeutique**

- Le traitement de l'AJI systémique a pour objectif de contrôler les manifestations articulaires et systémiques (fièvre, asthénie, anémie).
- Les traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) sont des traitements de première intention. Les arthrites nécessitent des antalgiques, parfois associés à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.
- Les traitements de fond tels que le MTX et les anti-TNF $\alpha$  ont une AMM uniquement dans les AJI d'évolution polyarticulaire. Selon les experts, 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 sur avis d'experts, au même titre que le tocilizumab (ROACTEMRA), dans les formes d'AJI ayant des signes systémiques persistants.

**Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Le tocilizumab est la seule molécule disposant d'une AMM chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. Son utilisation doit être envisagée en tenant compte des risques infectieux et allergiques.

## Données cliniques

- Le tocilizumab (TCZ) a été principalement évalué dans une étude chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans (moyenne : 10 ans) atteints d'une AJI systémique, d'activité persistante depuis au moins 6 mois avant la visite de sélection, avec réponse inadéquate aux AINS et/ou aux corticoïdes systémiques. La majorité des patients avaient été préalablement traités par des biothérapies : anakinra ou anti-TNF (84 % des patients) et des traitements de fond classiques (73 %), notamment le MTX (60 %). Au cours de l'étude, la majorité des patients ont continué à être traités par MTX (69 %), AINS (73 %) et corticoïdes (93 %).  
Au cours de la première phase comparative de 12 semaines, la supériorité du TCZ (8 et 12 mg/kg) par rapport au placebo a été démontrée sur le critère principal : pourcentage d'amélioration des symptômes cliniques (ACR pédiatrique 30 et apyrexie) 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 a été également évalué dans une étude constituée d'une phase de 6 semaines pendant laquelle tous les enfants (âgés de 2 à 19 ans) étaient traités par TCZ, suivie, chez les répondeurs, d'une phase de 12 semaines randomisée en double aveugle TCZ *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 la proportion de répondeurs (réponse ACRpédi30 et CRP < 15 mg/L) à S12 (critère principal) : 16/20 *versus* 4/23;  $p < 0,001$ .
- Les données recueillies au cours des phases ouvertes d'extension de l'étude précédente et de celle d'une autre étude sur 10 patients ont suggéré le maintien de l'efficacité du tocilizumab pendant 6 ans.
- Les données de tolérance issues des études et de la pharmacovigilance sont comparables à celles déjà connues avec ce médicament dans la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables plus fréquents avec TCZ qu'avec placebo 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 notées.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en rhumatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ROACTEMRA est 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 aussi 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

