

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ROACTEMRA (tocilizumab), inhibiteur des recepteurs de l'interleukine 6

Pas d'avantage clinique démontré en association au méthotrexate (MTX), chez l'enfant âgé de 2 ans et plus atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et ayant eu une réponse insuffisante au MTX

L'essentiel

- ▶ ROACTEMRA a désormais l'AMM dans 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, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.
- ▶ Il peut être utilisé en association au MTX ou en monothérapie, en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le MTX est inadapté.
- ▶ Sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres biothérapies notamment les anti-TNF ne peut être précisée en l'absence d'étude comparative.

Indications préexistantes

- ROACTEMRA a déjà l'AMM chez l'enfant dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique et chez l'adulte, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'AJI vise à lutter contre l'inflammation, soulager la douleur et la raideur et prévenir ou ralentir l'évolution des lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et à des traitements de fond.
- Le traitement de fond de référence est le MTX, notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signe systémique.
- Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au MTX, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est peu étayée.
- Deux anti-TNF (adalimumab et étanercept) 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,
 - la substitution au 2ème anti-TNF n'ayant pas encore été utilisé,
 - le recours à l'abatacept - ORENCIA (à partir de 6 ans, seule la forme IV a l'AMM chez l'enfant).

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Tocilizumab, inhibiteur des récepteurs de l'IL 6 a l'AMM pour traiter les AJI polyarticulaires chez les enfants à partir de 2 ans, ayant eu une réponse inadéquate au MTX.

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 dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ne peut être précisée.

Données cliniques

- L'efficacité du tocilizumab (TCZ) dans le traitement de l'AJI polyarticulaire a été principalement évaluée dans une étude versus placebo, menée en 3 phases qui a inclus 188 patients ayant une forme active n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au MTX. Les patients pouvaient avoir été traités par biothérapies (32% des patients inclus).

À l'issue d'une 1ère 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 2ème 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 3ème phase de suivi, ouverte. 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 (critère modeste compte tenu de l'objectif thérapeutique d'obtention de la rémission, mais commun à toutes les études ayant évalué des biothérapies dans l'AJI) 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).

- Aucune étude n'a comparé ROACTEMRA aux autres biothérapies.
- L'analyse des données de tolérance du TCZ dans le traitement de l'AJI n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les infections, essentiellement des rhinopharyngites et autres infections des voies aériennes supérieures.

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Médicament de prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ROACTEMRA est important.
- 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, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.
- 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 collectivité.

** 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 »



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 juillet 2014 (CT-13696)
disponible sur www.has-sante.fr