



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JUILLET 2020

tocilizumab

ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 12 ans et plus, en réponse inadéquate à un traitement par AINS et corticoïdes systémiques et dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) chez les patients âgés de 12 ans et plus, en réponse inadéquate à un traitement par méthotrexate.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la présentation déjà disponible en seringue préremplie.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que :

- ROACTEMRA peut être utilisé dans l'AJIp et l'AJIs en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX,
- le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque potentiel d'injection intramusculaire,

- compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques, la première injection sous-cutanée doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié dans une structure de soins adaptée,
- les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première dose sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié,
- le médecin devra former et évaluer l'aptitude du patient ou des parents/tuteurs à l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée à domicile.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, de la spécialité **ROACTEMRA (tocilizumab) 162 mg, solution injectable en stylo prérempli**, dans ses extensions d'indication obtenues le 1^{er} avril 2020 dans le traitement des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaire (AJIp) et systémique (AJIs) chez les patients de 12 ans et plus (cf. paragraphe 02 du présent avis).

Pour rappel, le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. Plusieurs spécialités à base du tocilizumab ont été développées et examinées par la commission de la transparence.

La spécialité initialement développée est la spécialité **ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**, à utiliser par voie intraveineuse (IV), d'abord dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) puis dans l'AJIs et l'AJIp et plus récemment dans le syndrome de relargage des cytokines induit par les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Son évaluation initiale par la commission de la transparence date de 2009.

En avril 2014, une spécialité à base de tocilizumab utilisable par voie sous-cutanée (SC), **ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie**, a obtenu une AMM dans la PR. Cette spécialité a été mise à disposition en complément à la forme IV pour permettre une administration à domicile sous surveillance. Elle a par la suite obtenu des extensions d'indications dans l'artérite à cellules géantes (ACG) en septembre 2017 ainsi que dans l'AJIp à partir de l'âge de 2 ans en avril 2018 et dans l'AJIs à partir de 1 an en octobre 2018. Dans ses derniers avis^{1,2} relatifs aux 2 indications pédiatriques qui font l'objet du présent avis, la Commission a considéré que le service médical rendu de ROACTEMRA 162 mg en seringue préremplie était important et a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation IV, ROACTEMRA 20 mg/ml.

En avril 2018, une nouvelle spécialité à base de tocilizumab utilisable par voie SC, **ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en stylo prérempli**, a obtenu une AMM dans la PR et dans l'ACG. Dans ces indications, la Commission a conclu à un SMR important et à une ASMR V par rapport à la présentation en seringue préremplie SC déjà inscrite³. Enfin, en avril 2020, cette spécialité a obtenu des extensions d'indications dans l'AJIp et l'AJIs (extensions d'indications faisant l'objet du présent avis). A noter néanmoins que, compte tenu du risque d'injection intramusculaire (cf. paragraphe 03 du présent avis), l'AMM a été limitée aux patients de 12 ans et plus, contrairement aux présentations IV et en seringue préremplie SC qui disposent d'une AMM à partir de 1 et 2 ans.

La Commission tient également à rappeler que, compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques⁴ avec le tocilizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament doit être réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 octobre 2018 pour ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/roactemra_sc_eit_ajip_avis2_modifie_le05112018_ct_17189.pdf

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 avril 2019 pour ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17631_ROACTEMRA_SC_PIS_EI_AJIs_Avis1_CT17631.pdf

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 19 septembre 2018 pour ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en stylo prérempli. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17035_ROACTEMRA_SC_QD_INS_avis1_CT17035.pdf

⁴ EMA. RoActemra – Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 30/04/2020 RoActemra - EMEA/H/C/000955 - II/0093/G. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf

02 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 (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.

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 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques (voir rubrique 4.2 du RCP). 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 oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX (voir rubrique 4.2 du RCP).

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 des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG). »

03 POSOLOGIE

« La formulation sous-cutanée de tocilizumab est administrée à l'aide d'un stylo prérempli à usage unique. Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de l'AJIs, de l'AJIp et/ou de l'ACG.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque potentiel d'injection intramusculaire due à la minceur de la couche de tissu sous-cutané.

La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié. Un patient ou un parent/tuteur peut injecter RoActemra uniquement si le médecin le juge approprié, si le patient ou le parent/tuteur accepte un suivi médical adéquat et s'il a été bien formé à la technique d'auto-injection.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première dose sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient ou des parents/tuteurs à l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée à domicile et les informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé

avant l'administration de la dose suivante s'il présente des symptômes d'une réaction allergique. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

[...]

Patients atteints d'AJIs :

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, chez les enfants âgés de plus de 12 ans 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.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir RoActemra par voie sous-cutanée.

Patients atteints d'AJIp :

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, chez les enfants âgés de 12 ans et plus est de 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les trois semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (AJIs et AJIp)

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 ou 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 pour chaque patient

- 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 ou 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 pour chaque patient

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 106/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 106/L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra

	Dans l'AJIs ou 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 pour chaque patients
--	--

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ L)	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/ μ L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou 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 pour chaque patient

La réduction de la fréquence d'administration de tocilizumab en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIs ou d'AJIp.

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants à l'exception de l'AJIs ou l'AJIp.

Les données disponibles pour la formulation intraveineuse suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 12 semaines suivant le début du traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec attention chez un patient ne présentant aucune amélioration dans ce délai

Dose oubliée

Si un patient atteint d'AJIs oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée à la prochaine date prévue. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les 2 semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée.

Si un patient atteint d'AJIp oublie une injection sous-cutanée de RoActemra dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra au-delà de 7 jours suivant la date prévue ou s'il ne sait pas quand s'injecter RoActemra, il doit prendre contact avec son médecin ou son pharmacien. »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) 162 mg, solution injectable en stylo prérempli, est important dans :

- le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques et,
- le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue), chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.

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 le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques et dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite en seringue prérempli (SC) dans les deux nouvelles indications pédiatriques que sont l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs).

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande inhérente à la prise en charge

La Commission souhaite rappeler que, conformément au RCP, :

- ROACTEMRA peut être utilisé dans l'AJIp et l'AJIs en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX,
- le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque potentiel d'injection intramusculaire,
- compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques, la première injection sous-cutanée doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié,
- les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première dose sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié,

- le médecin devra former et évaluer l'aptitude du patient ou des parents/tuteurs à l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée à domicile.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020
Présentation concernée	<u>ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 stylos préremplis en verre de 0,9 ml (CIP : 34009 301 455 2 4)
Demandeur	ROCHE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 12/04/2018 (PR et ACG) Extensions d'indication faisant l'objet du présent avis (AJIp et AJIs) : 01/04/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Code ATC	L04AC07