

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ROACTEMRA (tocilizumab), immunosuppresseur

 Intérêt clinique important dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique

 Intérêt clinique insuffisant dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement de l'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.

L'essentiel

- ▶ ROACTEMRA, par voie sous-cutanée, a désormais l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).
- ▶ En association à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines, sa supériorité est démontrée versus placebo en termes de taux de rémission à 52 semaines.
- ▶ Son profil de tolérance est caractérisé par des effets indésirables infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux.
- ▶ ROACTEMRA a un intérêt clinique uniquement pour les patients nécessitant une épargne cortisonique.

Indications préexistantes*

ROACTEMRA a déjà l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Cf. RCP pour plus de précisions).

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de référence de 1^{ère} intention de l'artérite à cellules géantes est un traitement d'attaque par prednisone (0,7 à 1 mg/kg/jour). En cas d'évolution favorable, le corticoïde peut être arrêté au terme de 18 mois à 24 mois.
- L'ACG avec atteinte ophtalmologique est une urgence thérapeutique. La prednisone est administrée au plus vite par voie orale (1 mg/kg).
- En cas de première rechute ou rechute sous faible dose de corticoïdes, la reprise de la corticothérapie à la posologie préalablement efficace est recommandée.
- En cas de rechutes multiples ou de corticodépendance $\geq 7,5$ à 15 mg/jour de prednisone, l'ajout du méthotrexate ou du tocilizumab, en association à la corticothérapie, peut traiter les rares formes qui ne répondent pas suffisamment aux corticoïdes et permettre de diminuer la corticodépendance.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
ROACTEMRA est un traitement de l'ACG en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :
 - en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
 - chez les rares patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).ROACTEMRA ne doit jamais être instauré en monothérapie et doit toujours être associé à la prescription d'une corticothérapie décroissante.
ROACTEMRA n'a pas de place chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes récemment diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes. Dans ces situations, une corticothérapie administrée doit être privilégiée.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité du tocilizumab en association à une corticothérapie dégressive pendant 26 semaines par rapport à un placebo en association à une corticothérapie dégressive seule, sur le taux de rémission prolongée après 52 semaines de traitement.
- Les patients inclus dans étaient hétérogènes : environ 47 % des patients avaient une ACG diagnostiquée moins de 6 semaines avant l'inclusion et 53 % une ACG en rechute (diagnostic datant de plus de 6 semaines par rapport à la visite d'inclusion et traitement antérieur d'au moins 40 mg/j de prednisone pendant au moins 2 semaines). En termes de taux de rémission à 52 semaines, ROACTEMRA en association à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines prévue au protocole, a démontré sa supériorité comparativement à une corticothérapie décroissante seule sur 26 semaines (critère de jugement principal) avec une différence statistiquement significative de 42 % (IC95% [18 % ; 66 %] ; $p < 0,0001$) et sur 52 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé).
La dose cumulée de corticostéroïdes a été moins importante dans le groupe tocilizumab comparativement aux groupes sous une corticothérapie décroissante seule sur 26 semaines et sur 52 semaines, mettant en évidence une épargne cortisonique dans le groupe tocilizumab.
La méthodologie n'a pas permis pas de mettre en évidence la quantité d'effet et sa pertinence clinique selon que l'ACG soit diagnostiquée récemment ou en rechute, qui sont des situations cliniques ne relevant pas de la même prise en charge thérapeutique. Un traitement adjuvant d'emblée n'est pas recommandé dans l'ACG récente car dans plus de la moitié des cas, les patients pourront guérir sans rechute avec un traitement par corticoïdes.
- Le profil de tolérance de ROACTEMRA est cohérent avec celui connu dans les autres indications. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été infections telles que gastro-entérites, zona, cellulite, pneumonie). Aucun événement indésirable inattendu n'est survenu lors des essais cliniques

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ROACTEMRA est :
 - important dans le traitement de l'ACG, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :
 - en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
 - chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).
 - insuffisant dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement de l'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.
- ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de l'ACG en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement dans les situations dans lesquelles le service médical rendu est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2018 (CT-16770) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »