

ROACTEMRA® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tableau : Synthèse du parcours administratif de Roactemra®

Date AMM	HAS avis CT	Inscription agrément coll. (JO)	Inscription liste en sus (JO)
16/01/2009 (IV, PR précédemment traitée) 01/08/2011 (IV ; AJIs) 30/05/2013 (IV ; AJIp) 23/04/2014 (SC seringue ; PR) 01/09/2014 (IV ; PR L1, naïf MTX) 29/07/2016 (SC seringue ; PR L1, naïf MTX) 18/09/2017 (SC seringue ; ACG) 12/04/2018 (SC seringue ; AJIp) 20/04/2018 (SC stylo : PR, ACG) 23/08/2018 (IV ; SRC) 29/10/2018 (SC seringue ; AJIs) 01/04/2020 (SC stylo ; AJIs, AJIp) 06/12/2021 (IV ; COVID-19)	<u>09/09/2009</u> (IV ; PR précédemment traitée) <u>09/05/2012</u> (IV ; AJIs) <u>04/12/2013</u> (IV ; PR ; réévaluation en monothérapie) <u>23/07/2014</u> (IV ; AJIp) <u>23/07/2014</u> (SC seringue ; PR) <u>16/12/2015</u> (IV ; PR L1, naïf MTX) <u>20/04/2016</u> (SC seringue ; PR nouvelles données de tolérance) <u>11/05/2016</u> (IV ; PR ; réévaluation) <u>11/05/2016</u> (IV ; AJIs) <u>07/12/2016</u> (SC seringue ; PR L1, naïf MTX) <u>19/09/2018</u> (SC seringue ; ACG) <u>03/10/2018</u> (SC seringue ; AJIp) <u>19/09/2018</u> (SC stylo : PR, ACG) <u>09/01/2019</u> (IV ; SRC) <u>03/04/2019</u> (SC seringue ; AJIs) <u>24/03/2021</u> (IV ; SRC ; réévaluation) <u>06/10/2021</u> (IV ; PR ; réévaluation) <u>16/02/2022</u> (IV ; COVID-19)	<u>05/11/2009</u> (IV) <u>30/04/2015</u> (SC seringue) <u>28/03/2019</u> (IV : SRC) <u>04/07/2019</u> (SC stylo : PR ; SC stylo et seringue ACG ; SC seringue : AJIp et AJIs) <u>03/12/2020</u> (SC stylo : AJIs ≥12 ans et AJIp ≥12 ans) <u>15/06/2022</u> (IV ; COVID-19)	<u>05/11/2009</u> (IV) <u>05/02/2015</u> (SC seringue) <u>04/07/2019</u> (SC stylo : PR) <u>22/01/2021</u> RADIATION de la LES des formes SC à compter du 01/03/2021 <u>15/06/2022</u> (IV ; COVID-19)
		<i>N.B :</i> <i>PR L1, naïf de MTX non agréée aux collectivités et non inscrite sur la liste en sus</i>	

01/2009 : EMA/AMM européenne dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, en association au MTX, 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). ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

09/2009 : HAS/Avis CT dans la PR (IV) → SMR important

- **ASMR V (pas d'amélioration) :** chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un **précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate** utilisé à la posologie maximale tolérée
- **ASMR II :** chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un **précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF alpha**

11/2009 : JO/ Agrément aux collectivités (JO 05/11/2009) et inscription sur la liste en sus (JO 05/11/2009) de Roactemra® formes IV

08/2011 : EMA/Extension AMM dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes par voie systémique.

05/2012 : HAS/Avis CT dans l'AJIs (IV) → SMR important, ASMR III (modérée)

03/2013 : Rapport CADTH dans la PR

05/2013 : EMA/Extension AMM dans 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.

12/2013 : HAS/Avis CT dans la PR en monothérapie (IV) → SMR important, ASMR IV (mineure)

04/2014 : EMA/Extension AMM pour la forme SC (seringue) dans le traitement de la PR.

04/2014 : ANSM/Début RTU maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8

04/2014 : HAS/Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Roactemra® (tocilizumab) dans le cadre d'une RTU (maladie de Castleman)

07/2014 : HAS/Avis CT dans l'AJIp (IV) → SMR important, ASMR V (pas d'amélioration)

07/2014 : HAS/Avis CT dans la PR (SC seringue) → SMR important, ASMR V par rapport à la voie IV (pas d'amélioration)

09/2014 : EMA/Extension AMM dans le traitement de la PR active, sévère et évolutive, en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance (IV)

02/2015 : JO/Inscription sur la liste en sus de la forme SC (seringue)

04/2015 : JO/Agrément aux collectivités de la forme SC (seringue)

12/2015 : HAS/Avis CT (voie IV) relatif à la PR en L1, non précédemment traitée par MTX → SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

05/2016 : HAS/Avis HAS (voie SC seringue), réévaluation dans la PR prenant en compte de données de tolérance actualisées (PV européenne, PGR, études SUMMACTA et BREVACTA) → pas de modification des précédentes évaluations.

05/2016 : Actualisation de la revue Cochrane portant sur les traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs

05/2016 : HAS/Avis CT (voie IV) dans le cadre de la réévaluation (saisine conjointe DSS/DGS/DGOS) dans la PR → SMR important,

- ASMR V (pas d'amélioration par rapport aux autres anti TNF) chez les patients **en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques** dont le méthotrexate,
- ASMR II (importante, idem abatacept) chez les patients **en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF**
- ASMR IV (mineure par rapport à adalimumab) **en monothérapie.**

05/2016 : HAS/Avis CT (voie IV) dans le cadre de la réévaluation (saisine conjointe DSS/DGS/DGOS) dans l'AJIs → SMR important, ASMR III (modérée)

07/2016 : EMA/Extension d'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive, en association au MTX, chez les patients adultes non précédemment traités par MTX (voie SC seringue).

12/2016 : HAS/Avis CT (voie SC seringue) relatif à la PR en L1, non précédemment traitée par MTX → le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de ROACTEMRA SC (par conséquent non remboursable et non agréée aux collectivités dans cette indication).

12/2016 : ANSM/Fin de la RTU dans la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8, en l'absence d'inclusions de patients

05/2017 : Revue Cochrane 2017 chez patients atteints de PR naïf de MTX :

- **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1** sur ACR50, qualité de vie, taux de rémission (niveau de preuve modéré) et sur la progression radiographique (niveau de preuve faible).
- **conclusions plus modérées au regard des EI graves** car interrogation sur les arrêts de traitement et sur le risque de cancer.

07/2017 : HAS/PNDS « artérite à cellules géantes » (maladie de Horton) recommande ROACTEMRA® (préférentiellement par voie SC) en cas de rechutes multiples ou cortico-dépendance $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone. Il précise également que les connaissances limitées sur les effets bénéfiques à long terme ainsi que le coût élevé incitent à une utilisation réfléchie.

09/2017 : EMA/Extension d'AMM dans le traitement de l'ACG de l'adulte (voie SC seringue).

10/2017 : HAS/PNDS relatif aux « Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) »

04/2018 : EMA/Extension d'AMM pour la forme SC (seringue) dans l'indication « Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde + ou - et oligoarthrite étendue) chez patient ≥ 2 ans, ayant présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par méthotrexate, en association au méthotrexate ou en monothérapie.

08/2018 : EMA/Extension d'AMM pour la forme IV dans le traitement du syndrome de relargage (libération) des cytokines, sévère ou menaçant le pronostic vital induit par une thérapie par cellules CAR-T, chez les patients adultes ou pédiatriques (à partir de 2 ans).

08/2018 : HAS/ Publication d'un PNDS relatif à la maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique AJI ayant évolué jusqu'à l'âge adulte (élaboré par le CeRéMAIA, FAI²R).

09/2018 : HAS/Avis CT (voie SC seringue) dans le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG, ou artérite temporale ou maladie de Horton) :

- **SMR important et ASMR V**, en association à une corticothérapie dégressive, **chez les patients nécessitant une épargne cortisonique** (cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/j 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).
- **SMR 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).

09/2018 : HAS/Avis CT (avis du 19/09/2018) relatif à la nouvelle présentation en stylo pré-rempli destiné à la voie SC

• **PR**

→ **SMR important/ASMR V** dans la PR active, modérée à sévère de l'adulte si réponse inadéquate ou intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) ou par un ou plusieurs anti-TNF.

→ **SMR insuffisant** PR sévère, active et évolutive de l'adulte, en association au méthotrexate, **non précédemment traitée par le méthotrexate**

• ACG

→ **SMR important/ASMR V** dans l'ACG en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique (cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/j de prednisonne 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).

→ **SMR 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).

10/2018 : HAS/Avis CT relatif à la présentation de Roactemra® 162mg/0,9ml, sol injectable en **seringue** pré remplie **SC**) dans le traitement de l'**AJIp** (avis du 03/10/2018) → **SMR important, ASMR V** par rapport à Roactemra IV.

10/2018 : EMA/Extension AMM forme SC (seringue) dans le traitement de l'AJIs chez les patients âgés de 1 an et plus (attention : forme IV concerne les patients âgés de 2 ans et plus).

2018 : Revue Cochrane relative à l'utilisation du tocilizumab dans le traitement de l'exophtalmie dysthyroïdienne → aucun essai concluant

01/2019 : HAS/Avis CT (voie IV uniquement) **dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC)** (avis du 09/01/2019)

→ **SMR important, ASMR V** (inexistant, faute de donnée prospective et compte-tenu des nombreuses incertitudes en découlant).

→ Place dans la stratégie thérapeutique : **traitement de 1^{ère} intention** (schéma optimal d'administration ainsi que la place des corticoïdes reste à définir). Comme stipulé dans les RCP de Yescarta® et Kymriah®, sa disponibilité (au minimum 4 doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR-T.

→ Recommandations : en raison de l'utilisation en situation d'urgence vitale, **élargissement des conditions de prescription aux spécialistes en médecine intensive et réanimation et aux anesthésistes-réanimateurs demandé**. Par ailleurs, des données complémentaires destinées à clarifier les modalités thérapeutiques optimales du SRC par Roactemra et son profil de tolérance sont attendues dans un délai d'un an.

01/2019 : Recommandations SFR (Société Française de Rhumatologie) : Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

04/2019 : HAS/Avis CT (voie **SC seringue**) dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (**AJIs**) active chez patient ≥ 1 ans, si réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes systémiques, en association au méthotrexate ou en monothérapie (si intolérance au méthotrexate ou si poursuite inadaptée) (avis du 03/04/2019)

→ **SMR important, ASMR V** (par rapport à la forme IV)

→ Place dans la stratégie thérapeutique : **traitement de 2^{ème} intention**

→ Recommandation : **1^{ère} injection SC à réaliser dans une structure de soins adaptée** (compte-tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection de traitements de fond biologiques)

04/2019 : EMA/MAJ EPAR relative à l'ajout de l'**hypofibrinogénémi**e en tant qu'effet indésirable (fréquent).

05/2019 : HAS/Evaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la PR (cf rapport final et annexes).

06/2019 : HAS/Avis n°2019.0039/AC/SEM du 12/06/2019 relatif à l'étude « **Metogia** » : multicentrique, randomisée, contrôlée, **MTX versus tocilizumab pour le traitement de l'ACG** → étude présentant un **intérêt pour la santé publique**.

07/2019 : ANSM/Lettre aux professionnels de santé relative au risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe.

09/2019 : JO/ Baisse de prix des formes ROACTEMRA® SC 162 mg/0,9 ml seringue pré-remplie et stylo pré-rempli à compter du 02/01/2020 → 188,16 € TTC (antérieurement 204,09 € TTC) (JO 03/09/2019)

09/2019 : JO/ ROACTEMRA® 162 mg/0,9 ml (SC, seringue pré-remplie) : prise en charge à titre dérogatoire dans le cadre de l'étude « Metogia » (multicentrique, randomisée, contrôlée, méthotrexate versus tocilizumab). (JO 10/09/2019)

10/2019 : EMA/MAJEPAR relative à la mise en garde **d'atteinte hépatique grave** et à l'ajout du risque de **lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite et ictère** en tant qu'effets indésirables (rares).

11/2019 : HAS – CRMdC/MARIEH – PNDS relatif à la **Maladie de Castleman**

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient, enfant ou adulte, atteint d'une maladie de Castleman.

12/2019 : Ministère/Mise à jour de la Notice explicative relative au **référentiel** administratif portant la **codification des indications** des spécialités pharmaceutiques inscrites sur **la liste en sus** – Etude METOGIA - rubrique « **médicaments et indications éligibles au code indication I999998** ».

04/2020 : EMA/Extension AMM de la forme SC (stylo) dans le traitement de :

- **l'AJIs active** chez les patients âgés de **12 ans et plus** (attention : forme SC (seringue) indication chez patient âgé de 1 an et plus).
- **l'AJIp, en association au méthotrexate**, chez les patients âgés de **12 ans et plus** (attention : forme SC (seringue) indication chez patient âgé de 2 ans et plus).

04/2020 : HAS – CéRéMAIA/FAI²R/FAVA-MULTI – PNDS relatif à **l'artérite de Takayasu** (élaboré sous l'égide du centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire (CeRéMAIA), et du Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R) et de la Filière des maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique (FAVA-MULTI).

05/2020 : HAS – CéRéMAIA – FAI²R / PNDS relatif à **l'Amylose AA**

07/2020 : HAS / Avis CT (voie SC stylo) 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. (avis du 08/07/2020) → **SMR important, ASMR V** (par rapport à la forme SC seringue)

07/2020 : Recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Actualisation 2019

07/2020 : HAS – GEFA/ FAI²R - PNDS relatif à **l'artérite à cellules géantes** (maladie de Horton), révision 2020

12/2020 : JO/ROACTEMRA® 162 mg/0,9 ml (SC, stylo pré-rempli) : Agrément aux collectivités et prise en charge en ville dans le traitement de l'AJIs et de l'AJIp des patients ≥12 ans (JO 03/12/2020).

01/2021 : JO/Radiation de la liste en sus des formes sous-cutanée de Roactemra® à compter du **1^{er} mars 2021** (JO 22/01/2021).

03/2021 : Centre de référence Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle / PNDS : Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). Le tocilizumab est utilisé **hors AMM** en cas de NMOSD.

03/2021 : HAS / Avis CT du 24/03/2021 (voie IV uniquement) : **réévaluation** dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'**adulte** et chez l'enfant âgé de **2 ans et plus**.

→ **SMR important, ASMR V (inchangé)** par rapport à avis du 09/01/2019,

→ **Place dans la stratégie thérapeutique inchangée : traitement de 1^{ère} intention.** *A noter : utilisation hors AMM importante du tocilizumab dans des SRC de faible grade ou en situation préventive a été observée dans le registre Français DESCAR-T.*

→ **Recommandations : participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T** afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité pour les évaluations à venir sur les médicaments à base de cellules CAR-T.

06/2021 : HAS / PNDS relatif au traitement de la polychondrite chronique atrophiante.

08/2021 : Revue Cochrane relative aux bénéfices et aux risques de tocilizumab dans le traitement de l'artérite à cellules Géantes (maladie de Horton).

10/2021 : HAS / Avis CT du 06/10/2021 (voie IV) : réévaluation dans le traitement de la **PR** active modérée à sévère, en association au MTX ou en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du TNF → **SMR important** et l'ASMR inchangée (par rapport à avis du 11/05/2016)

12/2021 : EMA/ Extension d'indication AMM (voie IV) dans le traitement de la **COVID-19 chez les adultes** recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

02/2022 : HAS/Avis CT du 16/02/2022 relatif à l'indication AMM dans la COVID19 :

- **SMR IMPORTANT, ASMR III** (modérée) chez les patients adultes atteints de la COVID-19 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, **à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive ;**

- **SMR INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 **nécessitant une ventilation mécanique invasive**, en l'absence de bénéfice clinique démontré dans ces populations.

04/2022 : EMA / MAJ EPAR relative à la conservation des stylos et seringues préremplis une fois sortis du réfrigérateur.

06/2022 : JO/Agrément aux collectivités et prise en charge en sus de l'indication pour les formes **IV** « Patients adultes atteints de la **COVID-19** recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, **à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive** ».