

Avril 2010

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique RoActemra® – Laboratoire Roche

### Dénomination

RoActemra® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

### Substance active

Tocilizumab

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne/Hongrie)

**AMM** : 16 janvier 2009

**Date de Commercialisation en France** : 17 décembre 2009

### Indications, posologie, modalités d'administration

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope, produite notamment par les lymphocytes T et B, et présente à des taux élevés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

RoActemra® est indiqué, en association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (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 aussi être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

La posologie recommandée est de 8 mg/kg (dose comprise entre 480 mg et 1 200 mg), administrée une fois toutes les quatre semaines.

La posologie peut être diminuée à 4 mg/kg en cas d'anomalies des paramètres biologiques (augmentation des ASAT/ALAT, diminution du nombre de neutrophiles ou de plaquettes).

La réalisation d'un bilan sanguin complet est nécessaire avant de débiter un traitement par RoActemra®. En cours de traitement, les principaux paramètres biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Après dilution, RoActemra® doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure.

### Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité a principalement été établi sur la base de 5 essais cliniques contrôlés en double aveugle dont 4 évaluant le tocilizumab en association (MTX ou DMARD) versus placebo en association (MTX ou DMARD) et 1 en monothérapie versus MTX. Deux essais ont été poursuivis en ouvert. Au total, 3 778 patients ont reçu au moins une dose de tocilizumab à une posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez  $\geq 5$  % des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

*Les risques importants identifiés sont :*

**Infections graves** : Le tocilizumab peut augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes.

RoActemra® ne doit pas être donné à des patients présentant une infection évolutive sévère et notamment une tuberculose active.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes.

Dans la population étudiée à long terme, le taux d'infections graves observées avec tocilizumab plus DMARD a été de 3,9 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées ont été les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Les infections graves ont rarement été d'évolution fatale. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Les patients doivent être étroitement surveillés et informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection.

**Complications de diverticulite, dont perforation gastro-intestinale :** Pendant les six mois des études contrôlées, des cas de perforations gastro-intestinales comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès, ont été rapportées peu fréquemment (chez 0,1% des patients) avec RoActemra.

Aussi, RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite.

**Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec une perfusion de RoActemra chez approximativement 0,3 % des patients.

*Les risques potentiels importants sont*

**Augmentation des transaminases hépatiques :** des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra en particulier en association avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple MTX), sans signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique.

L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 x LSN.

Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Les ALAT ou ASAT doivent être contrôlés toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Une augmentation des transaminases doit conduire à réduire la posologie voire à envisager l'arrêt du traitement.

**Paramètres lipidiques :** des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab.

L'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra puis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies

**Anomalies hématologiques :** des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX.

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < 500 x10<sup>6</sup>/l ou un nombre de plaquettes < 50 000/ $\mu$ l.

Les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles.

**Restauration de l'activité du CYP 450 :** Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP3A4, 1A2, ou 2C9 nécessitant des ajustements individuels (par exemple, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines), doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique.

*Les autres risques potentiels importants sont les effets classes à surveiller avec ce type de produit : affections démyélinisantes aiguës centrales, malignité.*

### Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

Des mesures d'évaluation des risques :

- Une surveillance spécifique des effets indésirables d'intérêt particulier comme les infections graves .
- Etudes spécifiques de problèmes particuliers ou de populations dont les données sont limitées
  - 1 étude mécanistique (effet de RoActemra® sur l'élasticité artérielle, les lipides, et les marqueurs du risque athérogène)
  - 2 études pédiatriques
  - 1 étude chez patients recevant également un vaccin vivants inactivés
  - 3 registres européens pour évaluer le profil de sécurité de RoActemra® notamment à long terme avec un groupe contrôle. Deux de ces registres porteront sur environ 5000 patients exposés à Roactemra et suivis pendant 5 ans :
    - o British Society of Rheumatology Biologics Register (BSRBR en Grande Bretagne)
    - o Antirheumatic therapies in Sweden (ARTIS en Suède).
    - o Rheumatoid Arthritis – Observation of Biologic Therapy (RABBIT en Allemagne)
  - 1 registre aux Etats –Unis
  - 1 étude dans la base de données « United Healthcare » (Etats-Unis)
  - Registre de femmes enceintes (The Organization of Teratology Information Services, OTIS aux Etats-Unis)

Des outils de minimisation du risque, validés par l'Afssaps, comprenant :

- La mise à disposition des professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens et infirmières) de documents d'information axés notamment sur le risque infectieux, la surveillance des réactions liées à la perfusion et le risque de perforation intestinale.
- Une Carte de Surveillance pour les patients, qui résume les informations relatives à la sécurité du médicament.

**Dans le prolongement du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'utilisation de RoActemra® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal ®).

---

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra@/H-955-Pl-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra@/H-955-en6.pdf>

Ont participé à la rédaction de cette fiche :  
CM Boutron, S Miranda, A de Verdelhan (Afssaps)