

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 mai 2016

*Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016***tocilizumab****ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 574 643 1 8)

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 574 644 8 6)

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 574 645 4 7)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L04AC07 (Immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour 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 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. »

SMR	Important
ASMR	<p>Dans la polyarthrite rhumatoïde en échec aux traitements de fond classiques ou en échec à un ou plusieurs anti-TNF en association au méthotrexate ou en monothérapie, les nouvelles données cliniques fournies, à savoir des études non comparatives, des études observationnelles, des études en vie réelle issues d'analyses de registres ou de comparaisons indirectes et les données de tolérance ne modifient pas l'appréciation par la commission de la Transparence de l'amélioration du service médical rendu par ROACTEMRA dans la polyarthrite rhumatoïde, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, <p>En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	ROACTEMRA conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en échec aux traitements de fond classiques, en échec à un ou plusieurs anti-TNF, en association au méthotrexate ou en monothérapie (cf paragraphe 010).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 16/01/2009 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée à aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Plan de gestion des risques
Classification ATC	2016 L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AC : Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 : Tocilizumab

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité ROACTEMRA 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans son indication en association au méthotrexate (MTX), pour 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 (DMARDs¹) 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.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les récepteurs de l'IL-6 humaine de la sous-classe des IgG1.

Depuis 2009, ROACTEMRA est inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. Dans l'indication polyarthrite rhumatoïde, son service médical rendu (SMR) avait été qualifié d'important et son ASMR avait été évaluée dans deux sous-populations, sans faire de distinction entre les deux schémas thérapeutiques possibles, à savoir en bithérapie avec le MTX et en monothérapie (Avis du 09/09/2009) :

- chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX, l'ASMR avait été jugée inexistante (ASMR V) par rapport aux anti-TNF;
- chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, la Commission avait considéré que ROACTEMRA partageait l'ASMR importante (ASMR II) d'ORENCIA dans la stratégie thérapeutique.

Dans la sous-population traitée en monothérapie, la Commission avait estimé le SMR comme étant important et avait attribué une ASMR mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu

¹ Disease-modifying antirheumatic drugs

de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab en monothérapie (Avis du 4 décembre 2013).

Le 16 décembre 2015, la Commission avait attribué un SMR insuffisant dans la PR active, sévère et évolutive, chez les patients adultes non précédemment traités par MTX, en bithérapie avec le MTX et en monothérapie.

03 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 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. 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 oligoarthrite 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ROACTEMRA doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR.

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par ROACTEMRA. La posologie recommandée de TCZ dans le traitement de la PR est de 8 mg/kg, administrée une fois toutes les quatre semaines. Des adaptations posologiques sont recommandées en cas d'anomalies des enzymes hépatiques, de diminution du nombre de neutrophiles ou du nombre de plaquettes.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des patients ayant un poids supérieur à 100 kg. Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription précoce (qui est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « tight control » ou contrôle serré de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (« Treat to Target »). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, peuvent être envisagés le léflunomide ou la sulfasalazine qui ont fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale

Pour le traitement de seconde ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée.
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'addition d'une thérapie ciblée peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).

En cas de nécessité d'utiliser une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab car il n'a pas été démontré dans la littérature de supériorité clinique d'un anti-TNF, du rituximab ou de l'abatacept en monothérapie par rapport au méthotrexate seul, à la différence du tocilizumab.

² Cécile Gaujoux Vialaa, Laure Gossecb, Alain Cantagrelc et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhumatisme 2014; 81:303–12.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

PR avec réponse inadéquate aux traitements de fond classiques dont le MTX

✓ En association au MTX :

- un anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine 6 par voie SC : tocilizumab (ROACTEMRA),
- quatre anti-TNF par voie SC : certolizumab pégol (CIMZIA), étanercept (ENBREL), adalimumab (HUMIRA), golimumab (SIMPONI),
- un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE),
- un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 par voie SC : anakinra (KINERET),
- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV : abatacept (ORENCIA).

✓ En monothérapie :

- adalimumab (HUMIRA),
- certolizumab pégol (CIMZIA),
- étanercept (ENBREL),
- tocilizumab par voie SC (ROACTEMRA).

PR avec réponse inadéquate à au moins un anti-TNF

✓ En association au MTX :

- abatacept (ORENCIA),
- un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA),
- tocilizumab par voie SC (ROACTEMRA).

✓ En monothérapie :

- tocilizumab par voie SC (ROACTEMRA).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents, excepté KINERET qui constitue un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

Tableau 1 : comparateurs de ROACTEMRA IV

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
Anti-TNF				
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	<p>En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication).</p> <p>ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</p> <p>Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.
BENEPALI (étanercept) <i>Biogen Idec</i>	Idem ENBREL	02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).
CIMZIA (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma</i>	<p>En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate.</p> <p>CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.</p>	10/03/2010	Important	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 MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate ; - le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA en association au MTX ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l' ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX
REMICADE (infliximab) MSD France	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARD, dont le méthotrexate, a été inappropriée. -les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARD. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l' ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.
INFLECTRA (infliximab) Hospira France	Idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).
REMSIMA (infliximab) Celtrion	Idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V , inexistante).
SIMPONI (golimumab) MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans: - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate. - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX,	01/02/2012	Important en échec du MTX Insuffisant chez les	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
	ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.		naïfs	
Anti-lymphocytes B				
MABTHERA (rituximab) Roche	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MabThera en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.
Inhibiteur d'interleukines				
ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré- remplie (SC) (tocilizumab) Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour 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 (DMARD) 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.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).
KINERET (anakinra) Swedish Orphan Biovitrum	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T				
ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (abatacept) Bristol-Myers Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	18/07/2007 (inscription)	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
		14/03/2012 (extension indication)		Pas d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARDs incluant le MTX ou un anti-TNF.
ORENCIA 125 mg, solution injectable (abatacept) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V , inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (Date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Irlande, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède	Oui	PR et AJIs
Hongrie, Italie, Lettonie, Portugal, République Tchèque	Oui	PR
Lituanie, Pologne, Roumanie	Non	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	9 septembre 2009 Motif de la demande : Inscription Collectivités
Indication	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour 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 être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée
SMR	Important
ASMR	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, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux anti-TNF alpha. 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, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau II d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ROACTEMRA selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif : - de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...), - d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme...), - de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mai 2012 Extension d'indication.
Indication	ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. 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.
SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - une quantité d'effet importante versus placebo dans une étude clinique ; - l'absence d'alternative thérapeutique ayant spécifiquement l'AMM dans cette pathologie ; - mais des risques notamment infectieux liés aux biothérapies à surveiller dans cette population pédiatrique la Commission de la Transparence considère que ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.
Etudes demandées	La Commission souhaite être informée des résultats des études réalisées dans le cadre du PGR, notamment de ceux des registres européens.

Date de l'avis (motif de la demande)	4 décembre 2013 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.
Indication	Traitement en association au MTX ou <u>en monothérapie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active</u> , modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).
SMR	Le service médical rendu par ROACTEMRA en monothérapie est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie.
ASMR	Chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie, compte tenu de la supériorité de ROACTEMRA (tocilizumab) par rapport à l'adalimumab en monothérapie (étude ADACTA), la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA apporte en monothérapie une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'adalimumab en termes d'efficacité.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	23 juillet 2014 Extension d'indication.
Indication	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp: facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite 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.
SMR	Important
ASMR	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, la Commission de la Transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	16 décembre 2015 Extension d'indication
Indication	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. 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 MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

En 2009, le laboratoire avait fourni 5 études cliniques contrôlées, randomisées, double aveugle, ayant évalué l'efficacité du tocilizumab (TCZ) - ROACTEMRA pour le soulagement des signes et des symptômes de la PR (Avis du 09 septembre 2009). Un total de 4211 patients âgés d'au moins 18 ans, ayant une PR active diagnostiquée selon les critères ACR³ et avec au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées a été inclus dans ces études.

Les patients inclus :

- avaient eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond classique (TFC) dans les études OPTION⁴, TOWARD⁵, LITHE⁶,
- avaient eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (étude RADIATE⁷),
- n'avaient pas reçu de traitement par MTX dans les 6 mois précédant la randomisation et ne devaient pas avoir arrêté un traitement par MTX pour cause d'intolérance ou manque d'efficacité - étude AMBITION⁸.

En 2013, la Commission avait évalué l'efficacité du TCZ en monothérapie sur la base des résultats de l'étude ADACTA, des données complémentaires issues des études AMBITION, ACT-RAY, des études japonaises SAMURAI, SATORI, d'une extension d'une étude japonaise de phase II STREAM et de leur méta-analyse.

³ ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

⁴ S Smolen et al. Effect of interleukin-6-receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet 2008; 371:987-97.

⁵ Genovese MC. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis rheum 2008; 58:2968-80.

⁶ Non publiée disponible uniquement sous forme d'abstract

⁷ Emery P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24 week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1516-1523.

⁸ Stones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010; 69: 88-96.

9.1.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a fourni les nouvelles données suivantes :

Pour l'utilisation du TCZ en association au MTX :

- 2 études de phase IIIb, non comparatives, ouvertes : étude TAMARA⁹ et ACT-SURE¹⁰ chez des patients atteints de PR active modérée à sévère avec une réponse inadéquate aux DMARD ou anti-TNF,
- 1 étude observationnelle multicentrique ACT-LIFE¹¹ chez des patients atteints de PR sévère à modérée en échec de traitement par DMARD ou anti-TNF débutant un traitement par TCZ,
- 1 étude observationnelle issue d'un registre de patients traités au Portugal¹² portant sur des patients atteints de PR débutant un traitement par TCZ ou par anti-TNF.

Pour l'utilisation du TCZ en monothérapie : 1 méta-analyse¹³ et 1 analyse des données cumulées de 10 registres nationaux¹⁴.

9.1.2.1 Tocilizumab en association au méthotrexate

✓ Etude non comparative, ouverte (TAMARA)

Il s'agit d'une étude ouverte, comportant un seul bras de traitement par TCZ 8 mg/kg en perfusion IV toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, en association à un traitement de fond conventionnel (MTX ou autres DMARD conventionnels). Cette étude a été réalisée dans 70 centres en Allemagne, entre septembre 2008 et juillet 2009. Son objectif principal était de confirmer l'efficacité du TCZ 8 mg/kg en association à un traitement de fond conventionnel (MTX ou autre DMARD conventionnel) sur la réduction de l'activité de la maladie (atteinte d'un niveau de faible activité : DAS28 \leq 3,2) à 24 semaines chez des patients atteints de PR active modérée à sévère et ayant eu une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnel ou à au moins un anti-TNF.

Les principaux critères de jugement secondaires comprenaient : réponse EULAR, rémission DAS28, réponse ACR20/50/70, tolérance.

Analyse statistique

Les patients qui ont reçu un traitement de secours, les patients sortis d'étude prématurément et les patients pour lesquels le DAS28 n'a pas pu être calculé, ont été considérés comme non-répondeurs. L'analyse a été réalisée en ITT et des analyses de sensibilité ont été menées sur la population PP.

⁹ Burmester G, Feist E, Kellner E et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis : the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755-9.

¹⁰ Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1950-4.

¹¹ Balsa A, Tovar Beltran JV, Caliz Caliz R et al. Patterns of use and dosing of tocilizumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in routine clinical practice: the ACT-LIFE study. *Rheumatol Int* 2015; 35:1525-34.

¹² Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J et. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int* 2015; 2015:279890.

¹³ Migliore A, Bizzi E, Egan CG, et al. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:1325-35.

¹⁴ Gabay C, Riek M, Hetland ML et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep 15. pii: annrheumdis-2015-207760. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207760. [Epub ahead of print].

Calcul du nombre de sujets

Le pourcentage de patients ayant atteint un faible niveau d'activité de la maladie ($DAS28 \leq 3,2$) attendu était de 42% (hypothèse nulle). En admettant un pourcentage de sortie d'étude de 20%, un échantillon de 258 patients était suffisant pour détecter une différence de 5% par rapport à ce chiffre attendu, avec une puissance de 80%.

Résultats

Parmi les 334 patients sélectionnés, 286 (85,6%) ont été inclus et ont complété les 6 mois d'étude. Tous les patients traités (286) ont été inclus dans la population ITT. La population PP comprenait 133 patients.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

La majorité des patients étaient des femmes (75,5%). L'âge médian des patients était de 55 ans [18 ; 84 ans]. Le DAS28 moyen à l'inclusion était de $6,1 \pm 1$.

Tous les patients sauf un, avaient été traités par au moins 1 DMARD (La plupart par 1 à 4 DMARD, et plus particulièrement le MTX) avant leur inclusion dans l'étude. 41,6% des patients avaient reçu un traitement par anti-TNF avant leur l'inclusion dans l'étude.

Après inclusion dans l'étude, 72% des patients ont reçu du TCZ en association au MTX, 19,6% en association au léflunomide. Neuf patients (3,1%) ont été traités en monothérapie.

Critère de jugement principal

Sur la population ITT, 57% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie ($DAS28 \leq 3,2$) à 24 semaines.

Deux sous-groupes de patients ont été constitués :

- Un sous-groupe de patients naïfs d'anti-TNF (près de 60% des patients inclus), 63,2% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie ($DAS28 \leq 3,2$).
- Un sous-groupe de patients ayant déjà reçu un anti-TNF, 50,4% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie ($DAS28 \leq 3,2$).

Critères de jugement secondaires à 24 semaines

Réponse EULAR : 75% des patients ont présenté une réponse EULAR bonne à modérée.

Rémission DAS28 : 47,6% (IC95% 41,6 à 53,5) des patients ont atteint la rémission DAS28 ($DAS28 < 2,6$). L'analyse de l'évolution du DAS28 au cours du temps a montré que l'action du TCZ 8 mg/kg apparaissait dès la première perfusion.

Réponse ACR20/50/70 : 65% des patients présentaient une réponse ACR20, 50,7% une réponse ACR50 et 33,9% une réponse ACR70.

Les analyses sur la population PP ont confirmé ces résultats.

✓ Etude non comparative, ouverte (ACT-SURE)

Il s'agit d'une étude ouverte, comportant un seul bras de traitement par TCZ 8 mg/kg en perfusion IV toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, en association ou non à un traitement de fond conventionnel (MTX ou autres DMARD conventionnels).

Cette étude a été réalisée dans 264 centres (25 pays), entre 4 juillet 2008 au 30 mars 2010. Son objectif principal était l'évaluation de la tolérance du TCZ 8 mg/kg en monothérapie ou en association à un traitement de fond conventionnel (MTX ou autre DMARD conventionnel) chez des patients atteints de PR active modérée à sévère et ayant eu une réponse inadéquate à un DMARD et/ou à au moins un anti-TNF définie par un score $DAS28 > 3,2$. L'efficacité du TCZ était un objectif secondaire (réponse ACR20/50/70/90, activité basse de la maladie ($DAS \leq 3,2$), rémission DAS28 ($DAS28 < 2,6$), score DAS28).

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance : nombre et pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) et des EI graves (EIG).

Analyse statistique

Trois populations ont été définies : population de tolérance, population ITT pour les analyses d'efficacité, population PP.

Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées selon les traitements pris durant

l'étude et selon les traitements pris avant l'inclusion dans l'étude.

Calcul du nombre de sujets

Sur la base d'un pourcentage de sorties d'étude de 20%, un échantillon de 1 500 patients était suffisant :

- pour avoir une précision comprise entre 3,8% et 6,2% si un EI survenait dans 5% des cas et une précision comprise entre 8,3% et 11,7% si un EI survenait dans 10%.
- pour détecter un EI relié au TCZ s'il survenait chez 1 patient pour 1 000, avec 70% de chance ou un EI relié au traitement s'il survenait chez 1 patient pour 152, avec 90% de chance.

Résultats

Un total de 1 683 patients a été inclus dans l'étude dont 113 en France. Deux patients n'ont pas reçu de traitement et ont été exclus des populations analysées.

Parmi les 1 681 patients ayant reçu un traitement par TCZ 8mg/kg, 1 466 (87,2%) ont complété les 24 semaines de traitement.

Parmi les 1 681 patients, 976 (58%) étaient naïfs d'anti-TNF, 298 (18%) avaient déjà reçu un anti-TNF (arrêté depuis plus de 2 mois) et 407 (24%) un anti-TNF "récent".

Caractéristiques initiales des patients à l'inclusion (population ITT)

La majorité des patients était des femmes (80,7%). L'âge médian des patients était de 53,5 ans [18 ; 84 ans]. L'ancienneté moyenne de la PR était de 9,6 ans. Les patients anti-TNF «récents» et les patients anti-TNF naïfs avaient un DAS28 moyen de 5,9, ceux anti-TNF «anciens» avaient un DAS28 moyen de 6,2.

67,5% des patients ont reçu le TCZ en association au MTX et 239 patients (14,2%) ont été traités en monothérapie.

Principaux résultats d'efficacité (population ITT) (objectif secondaire de l'étude)

A 24 semaines % de patients	Réponse ACR 20	Réponse ACR50	Réponse ACR70	Réponse ACR90
Population globale	66,9%	46,6%	26,4%	8,7%
Groupe de patients naïfs d'anti-TNF	70,5%	51,9%	31,8%	
Groupe de patients anti-TNF « ancien »	60,7%	35,2%	17,8%	
Groupe de patients anti-TNF « récent »	62,7%	42,3%	19,7%	

Activité basse de la maladie (DAS \leq 3,2) et rémission DAS28 (DAS28 $<$ 2,6)

Les taux de patients présentant une faible activité de la maladie et une rémission DAS28 ont atteint respectivement 66,9% et 56,8% à 24 semaines. Le temps médian pour atteindre un DAS28 $>$ 2,6 a été de 112 jours.

✓ Etude observationnelle (ACT-LIFE)

Une étude prospective observationnelle avec suivi de 12 mois a été réalisée dans 40 centres en Espagne, dans l'objectif d'identifier et de décrire les modes d'utilisation du TCZ dans la pratique clinique du traitement de la PR. Les principaux critères d'inclusion étaient :

- PR de plus de 6 mois satisfaisants aux critères ACR révisés de 1987 ;
- PR sévère à modérée ;
- débuter un traitement par TCZ après échec à un traitement de fond conventionnel (DMARD) ou à au moins un anti-TNF.

Le critère de jugement principal était la fréquence et les raisons des modifications de prise du TCZ (arrêt, réduction de doses, augmentation des doses, traitement d'entretien).

Les critères de jugement secondaires comprenaient : activité de la maladie (DAS28), fréquence activité de la maladie faible (DAS28 \leq 3,2), rémission DAS28 (DAS28 $<$ 2,6), réponse EULAR, SDAI, CDAI, invalidité (version espagnole du Health Assessment Questionnaire –HAQ).

La population de l'efficacité comprenait tous les patients inclus avec au moins une mesure de l'efficacité après le début du traitement par TCZ. La population tolérance comprenait les patients ayant reçu au moins une dose TCZ.

Résultats

Sur 400 patients inclus, 379 ont été analysés pour le critère principal. La population de tolérance comprenait 396 patients.

Avant le début du TCZ, 378 (99,7%) patients avaient déjà reçu un DMARD (moyenne de $3,0 \pm 1,5$), du méthotrexate (98,4%) ou du léflunomide (72,2%), et 320 (84,4%) avaient été prétraités par des thérapies ciblées (moyenne $2,3 \pm 1,2$), principalement avec de l'adalimumab (63,4%), de l'étanercept (60,9%) ou de l'infliximab (45,3%). Des corticostéroïdes ont été utilisés concomitamment chez 358 (94,5%) patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion. Les valeurs indiquent moyenne (écart-type) sauf si précision.

Variables	TCZ+DMARD (n=297)	TCZ seul (n=82)	Naïfs de Tt biologique (n=59)	Non naïfs Tt biologique (n=320)
Age (ans)	56,8 (13,5)	57,0 (13,7)	59,4 (13,7)	56,4 (13,5)
Sexe (F)	246 (82,8%)	68 (82,9%)	43 (72,9%)	271 (84,7%)
Durée PR (année)	12,0 (8,4)	12,5 (7,7)	8,8 (9,4)	12,7 (7,9)
DAS 28 (0 - 9,07)	5,5 (1,0)	5,7 (1,1)	5,5 (1,1)	5,6 (1,0)
CDAI (n=376) (0 - 76)	28,9 (12,1)	30,0 (10,7)	27,3 (10,2)	29,4 (12,2)
SDAI (n=361) (0,1- 86)	33,7 (15,4)	35,7 (19,5)	30,2 (13,1)	34,8 (16,8)
HAQ (n=415) (0 - 3)	1,6 (0,7)	1,8 (0,7)	1,4 (0,7)	1,6 (0,7)

CDAI: clinical disease activity; DAS: disease activity score; SDAI: Simplified Disease Activity Index; HAQ Health Assessment questionnaire.

Parmi les 379 patients évaluable, 297 (78,4%) ont eu une prescription de TCZ en concomitance avec DMARD et 82 (21,6%) en monothérapie. La majorité des patients (97,6%, n=370) a débuté le traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg. A 12 mois, le TCZ avait été arrêté chez 17,9% (68/379) pour manque d'efficacité (24 patients, 6,3%), EI (23 patients, 6,1%), anomalies de laboratoire (trois patients, 0,8%) et autres (18 patients, 4,7%). Pour les 68 patients qui avaient arrêté le TCZ, le temps médian de prise de traitement était de 6,7 mois (IC95% 3,1 à 10,0).

Cent trente et une (131) interruptions temporaires de traitement ont été observées, liées principalement à des EI (81 patients, 61,8%) et à des anomalies de laboratoire (8 patients, 6,1%).

Trente-six (36) réductions de dose de TCZ ont eu lieu chez 34 patients au cours de l'étude. Les principales raisons étaient des anomalies de laboratoire (20 patients, 55,6%), une amélioration clinique (6 patients, 16,6%) et une rémission (3 patients, 8,3%).

Une amélioration des scores DAS28 a été observée de l'inclusion jusqu'à la semaine 52 avec une réduction moyenne des valeurs de base après 24 semaines de $-2,7 \pm 1,3$ et après 52 semaines de $-3,0 \pm 1,3$. Après 24 semaines, 23/191 (12,0%) des patients avaient une faible activité de la maladie et 88/191 (46,1%) des patients étaient en rémission DAS28 qui a été maintenue pendant 52 semaines chez 33/48 (68,8%) patients. Une réponse EULAR bonne et modérée a été obtenue chez 155/171 (90,7%) des patients à la semaine 24 et chez 117/127 (92,1%) à la semaine 52.

La moyenne des scores SDAI et CDAI s'est améliorée par rapport à l'inclusion à la semaine 24 ($21,9 \pm 12,9$, $18,3 \pm 9,5$) et à la semaine 52 ($24,9 \pm 12,9$, $20,0 \pm 9,9$). Les valeurs moyennes du score HAQ de l'inclusion ont été améliorées à la semaine 24 ($0,6 \pm 0,5$) et à la semaine 52 ($0,5 \pm 0,5$).

✓ Autres données

Le laboratoire a également fourni les données suivantes :

- Les résultats sur les dommages structuraux et la capacité fonctionnelle à 104 semaines de l'étude LITHE¹⁵ dont la Commission a précédemment évalué les résultats à 52 semaines. Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée, multicentrique, comparative versus placebo dans sa phase initiale (S0-S16) puis partiellement non comparative de la semaine 16 à la semaine 104, montrait à 104 semaines, que la variation moyenne du score total de Sharp-Genant par rapport à l'inclusion était significativement plus faible chez les patients initialement randomisés dans le groupe TCZ 8 mg/kg + MTX que ceux initialement randomisés dans le groupe placebo + MTX : 0,37 versus 1,96 respectivement, $p < 0,0001$. L'AUC du score HAQ entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus réduite dans le groupe TCZ 8 mg/kg + MTX que dans le groupe placebo + MTX (respectivement -320,8 versus -139,4 $p < 0,025$).
- Une analyse complémentaire de l'étude RADIATE¹⁶, étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, précédemment évaluée par la Commission. Cette analyse avait pour objectif l'analyse des résultats en termes de qualité de vie à la semaine 24.
- Une analyse complémentaire sur un sous-groupe de 67 patients de l'étude ROSE¹⁷ afin d'étudier la rapidité de la réponse.
- Les résultats d'une étude rétrospective, monocentrique (Japon) du TCZ versus abatacept¹⁸
- Les résultats d'une étude française prospective, multicentrique, non comparative sur la réduction de la fatigue¹⁹.

9.1.3 Tocilizumab en monothérapie

9.1.3.1 Méta-analyse en comparaisons multiples¹³

L'objectif de cette étude était d'évaluer les thérapies biologiques pouvant être administrées en monothérapie pour le traitement de la PR.

Les études sélectionnées jusqu'en septembre 2013 étaient les études randomisées, double aveugle, incluant des patients de plus de 18 ans avec une PR (critères ACR révisés de 1987), évaluant un des produits biologiques en monothérapie (étanercept, certolizumab, adalimumab, tocilizumab), avec comme critère d'évaluation la réponse ACR20, 50, 70 au moins à la semaine 16.

Le critère de jugement principal était les réponses ACR20, 50 et 70 à la semaine 16-24.

Une méta-analyse bayésienne utilisant des comparaisons multiples de traitements (MTC) a été réalisée sur les réponses ACR20, ACR50 et ACR70, après une évaluation de l'hétérogénéité entre les essais, en termes de caractéristiques des patients, des méthodes et des protocoles de traitement.

Le logiciel WinBugs 1,4 a été utilisé pour effectuer les MTC sur la base de chaînes de Markov Monte Carlo (MCMC). Les résultats de tous les essais ont été analysés simultanément par un modèle à effet fixe. Les résultats principaux ont été exprimés en odds ratios (OR) et leur intervalle de crédibilité à 95 % (ICr95%).

¹⁵ Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al. J Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *Rheumatol* 2013; 40: 113-26.

¹⁶ Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology* 2012; 51: 1860-9.

¹⁷ Yazici Y, Curtis JR, Ince A et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:358-64.

¹⁸ Kubo S, Nakayamada S, Nakano K et al. Comparison of the efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by propensity score matching. *Ann Rheum Dis* 2015 Aug 5. pii: annrheumdis-2015-207784. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207784. [Epub ahead of print].

¹⁹ Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:664-70.

Résultats

Après sélection, 10 études étaient retenues, dont 7 conduites chez des patients en échec du MTX.

Tableau 2 : caractéristiques des 10 études incluses dans la méta-analyse

Etude	N	Produits	Contrôle	MTX-IR	Durée
Moreland et al(1999)	158	Etanercept 25 mg, sc, 2xs	Placebo	Oui	26 sem.
Bathon et al (2000)	424	Etanercept 25 mg, sc, 2xs	MTX (19mg/sem.)	Non	24 sem.
Klareskog et al (2004)	451	Etanercept 25 mg, sc, 2xs	MTX (17,2mg/sem.)	Oui	1 an
van de Putte et al (2004)	223	Adalimumab 40 mg, sc, tds	Placebo	Oui	26 sem.
Breedveld et al (2006)	531	Adalimumab 40 mg, sc, tds	MTX (20 mg/sem.)	Non	2 ans
Maini et al (2006)	102	Tocilizumab 8 mg, iv, tq5	MTX (10–17.5 mg/sem.)	Oui	16 sem.
Nishimoto et al (2007)	302	Tocilizumab 8 mg, iv, tq5	DMARD + MTX (6,9 mg/sem.)	Oui	24 sem.
Jones et al (2010)	524	Tocilizumab 8 mg, iv, tq5	MTX (15,5mg/sem.)	Part	24 sem.
Nishimoto et al (2009)	125	Tocilizumab 8mg, iv, tq5	MTX (8 mg/sem.)	Oui	24 sem.
Gabay et al (2013)	325	Tocilizumab 8 mg, iv, tq5	Adalimumab 40 mg, sc, tq5	Oui	24 sem.

ITT, intention to treat population; iv, intraveineux; JAP, Japon; MTX, méthotrexate; sc, sous cutané; tq5, toutes les 4 semaines; tds, toutes les 2 semaines;

La proportion de femmes variait de 74% à 83% et l'âge moyen variait de 50 à 54 ans. L'ampleur de la réponse ACR dans les groupes de traitement était comparable dans les dix études, allant de 50% à 80% pour l'ACR20, de 15% à 30% pour l'ACR50, et de 15% à 30% pour l'ACR70.

Efficacité

Les analyses en MTC ont montré le TCZ avait une probabilité de 100% d'être le traitement le plus efficace en terme de réponse ACR20 à 24 semaines par rapport au placebo, au MTX, à l'adalimumab et à l'etanercept. Le TCZ en monothérapie était plus efficace que le MTX (OR de 3,19 ICr95% 2,46 à 4,09), que l'etanercept (OR 3,89 ICr95% de 2,46 à 5,81) ou que l'adalimumab (OR 2,49 ICr95% 1,61 à 3,71).

Un avantage similaire a également été observé pour la réponse ACR50 pour le TCZ avec une probabilité d'être le meilleur traitement de 99,8% par rapport à l'etanercept qui avait une probabilité de 0,14% et à l'adalimumab qui avait une probabilité de 0,02% d'être le traitement le plus efficace. Concernant la réponse ACR70, le tocilizumab a montré une probabilité de 98,7% d'être le meilleur traitement pour induire une rémission ACR70 par rapport à l'etanercept (probabilité de 1,2%) et à l'adalimumab (probabilité de 0,12%).

9.1.3.2 Analyse des données de 10 registres nationaux¹⁴

Les données de 10 registres nationaux de pays européens²⁰ ont été analysées dans l'objectif d'étudier les caractéristiques des patients traités avec du TCZ en monothérapie ou en association avec du MTX ou différents traitements de fond conventionnels. Les patients qui répondaient aux critères suivants ont été inclus sur la période de 2008 à fin 2013 :

- diagnostic de PR établi par un rhumatologue,
- ayant commencé un traitement par TCZ après fin 2008, à l'âge de 18 ans ou plus,
- ayant une visite de référence dans les 90 jours avant le début du TCZ,
- informations disponibles sur l'utilisation des traitements de fond de la PR pris concomitamment au TCZ.

Deux critères principaux ont été analysés : le changement de l'activité de la maladie suite à l'initiation du TCZ (réponse CDAI) et le taux de maintenance thérapeutique du TCZ.

Les lignes de TCZ ont été classées en monothérapie (TCZ) ou en association de la façon suivante:

- MTX seul (TCZ + MTX),
- MTX et au moins un autre traitement de fond conventionnel (TCZ + MTXplus),

²⁰ République Tchèque (ATTR), Danemark (DANBIO), Finlande (ROB-FIN), Pays-Bas (DREAM-RA), Norvège (NOR-DMARD), Portugal (Reuma.pt), Russie (ARBITER), Slovaquie (BioRx.si), Suède (SRQ), Suisse (SCQM)

- Au moins un autre traitement de fond conventionnel que le MTX (TCZ + autres).

Un total de 2 057 patients répondait aux critères d'inclusion avec un total de 13 131 visites de suivi récupérées (1 498 patients). Tous les patients sauf 52 ont commencé le traitement par TCZ avec une dose de ≥ 6 mg / kg.

Le TCZ a été initié de la façon suivante :

- en monothérapie (577, 28,1%),
- en association avec le MTX (1011, 49,1%),
- avec un traitement de fond autre que le MTX (285, 13,8%)
- en association avec le MTX et d'autres traitements de fond (184, 8,9%).

L'analyse multi-variée de la probabilité de prescrire du TCZ en monothérapie par rapport à une prescription en association suggérait que :

- les pays diffèrent dans leur attitude de prescription à l'égard du TCZ en monothérapie,
- l'utilisation du TCZ en monothérapie a augmenté au fil des ans,
- le TCZ en monothérapie est plus souvent prescrit pour les patients âgés,
- le TCZ en monothérapie est davantage prescrit aux patients sans corticothérapie concomitante.

A 6 mois, l'OR ajusté sur les covariables, pour la rémission CDAI chez les patients traités avec TCZ+MTX par rapport à celui des patients traités par du TCZ en monothérapie était de 1,03 (IC 95% 0,76 à 1,40). A 12 mois, l'OR était de 1,06 (IC95% 0,79 à 1,42).

Un arrêt du TCZ a été observé chez 39% des patients (700) des 1 798 patients éligibles pour ce critère. Les principaux motifs d'arrêt étaient le manque d'efficacité (50% en monothérapie, 52% en association) et la tolérance (32% en monothérapie et 28% en association). Pour 23 patients (5 en monothérapie et 18 en association), le TCZ a été arrêté en raison de rémission de la maladie.

Les courbes de survie non ajustées suggéraient que le TCZ était plus souvent arrêté quand il était débuté en monothérapie, que lorsqu'il était initié en association. Les estimations respectives du temps médian de maintenance thérapeutique non ajustées étaient de 2,3 ans (IC95% 1,8 à 2,7) pour la monothérapie et 3,7 ans (limite inférieure de l'IC95% 3,1, limite supérieure non estimable) pour les thérapies combinées. L'analyse ajustée confirmait ces données.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des nouvelles études cliniques

Une étude (Genovese 2015)²¹ reprend les données de tolérance de plus de 4 199 patients inclus dans les études de phase III et leur phase de prolongation avec une durée totale d'observation de 12 293 patients-années. Les EIG les plus fréquents demeurent les infections sévères avec un taux de 4,5/100 patients-années dans la population exposée. Le taux de cancer a été de 1,2/100 patients-années. Le « Standardized Incidence Rate » calculé par la FDA en fonction des données en population générale pour le cancer était de 1,050 (IC95% 1,011 à 1,091), considéré comme similaire à celui attendu de la population générale.

Dans l'étude TAMARA, l'EIG le plus fréquent était l'infection sévère avec 9 cas (3,1%) rapportés, dont 2 cas de pneumonies.

L'étude ACT-SURE ouverte non comparative, dans laquelle 1 681 ont été traités, 1 135 (67,5%) patients ont reçu du TCZ en association au MTX et 239 patients (14,2%) en monothérapie. Au total 131 (7,8%) patients ont présenté 148 EIG, représentant un taux de 20,1/100 patients-années. L'EIG le plus fréquent était l'infection sévère survenue chez 36 patients (2,1%) et de façon plus fréquente chez les patients traités antérieurement par anti-TNF

²¹ Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. J Rheumatol 2013 ;40:768-80.

Dans l'étude ACT-LIFE, l'EIG le plus fréquent était l'infection sévère survenu chez 12 patients (3,0%).

Les résultats de tolérance du registre REGATE²² et de 3 registres de la société française de rhumatologie (AIR, ORA ET REGATE)²³ diffusés uniquement sous la forme de résumés ne peuvent être pris en compte.

9.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des données internationales post-commercialisation pendant la période du 11 avril 2010 au 10 avril 2015 ne met pas en évidence de signal particulier et ne modifie pas le profil de tolérance de ROACTEMRA précédemment établi.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez ≥ 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 effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

Le Plan de gestion des risques européen caractérise le profil de tolérance de ROACTEMRA dans l'indication PR :

- Risques importants identifiés : infections graves, complications de diverticulite, réactions graves d'hypersensibilité, neutropénie.
- Risques importants potentiels : neutropénie et risque potentiel d'infection, thrombopénie et risque potentiel de saignement, élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine et risque potentiel d'hépatotoxicité, paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, affections malignes, troubles démyélinisants, immunogénicité, normalisation de l'expression des isoenzymes du CYP450 avec interactions potentielles médicamenteuses ou avec des aliments.
- Informations/données manquantes : patients âgés, effets pendant la grossesse, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, association avec d'autres agents biologiques, sécurité chez les patients < 60 kg qui passent d'une formulation à l'autre (IV vers SC), sécurité à long terme chez les patients qui passent d'une formulation à l'autre (IV vers SC), valeur d'IgE après un traitement par tocilizumab SC.

Le plan de pharmacovigilance comporte la mise en place de questionnaires spécifiques pour documenter au mieux les infections graves, les complications de diverticulite y compris les perforations gastro-intestinales, les réactions graves d'hypersensibilité, les saignements graves, les événements d'hépatotoxicité graves, les infarctus du myocarde/syndromes coronariens aigus, les accidents vasculaires cérébraux, les affections malignes, les troubles démyélinisants.

²² Morel J, Duzanski O, Flipo RM et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1503 patients with refractory arthritis: tolerancedata at 1 year from the French registry REGATE. [Eular congress 2014 - Abstract N° FRI0323] Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl2):503.

²³ Gottenberg, Morel J, Ravaud P et al. Tolerance of rituximab, abatacept, and tocilizumab in common practice: analysis of the 3 registries of the French Society of Rheumatology. [Eular congress 2014 - Abstract N° OP00035] Ann Rheum Dis 2014; 74(suppl2):78.

Les activités additionnelles comportent :

- 3 registres nationaux prospectifs dans les maladies rhumatismales (Grande-Bretagne, Suède, Allemagne),
- Suivi des grossesses dans les études en cours et au travers du registre OTIS,
- Analyse des données de tolérance dans le programme d'études cliniques en cours,
- Une étude sur le mécanisme de la diminution des neutrophiles périphériques,
- Analyse pharmacogénomique de patients présentant une hyperbilirubinémie sous tocilizumab,
- Un dosage des anticorps anti-tocilizumab (spécifiques et neutralisants) lors de réactions d'hypersensibilité ou de réactions liées à la perfusion dans plusieurs essais cliniques interventionnelles.
- Etude sur le métabolisme lipidique, la rigidité artérielle et les marqueurs du risque athérogène.

En plus des activités de routine, des documents de minimisation du risque (carte d'alerte patient, livret patient, livret destiné aux infirmiers/ères, livret destiné aux médecins/pharmaciens) ont été implémentés pour ROACTEMRA dans l'indication PR.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1.1 Données françaises

Le laboratoire a fourni les données d'utilisation en vie réelle issues d'une étude de suivi des prescriptions menées auprès de 65 rhumatologues en France, réalisée à la demande du CEPS. Les praticiens ont été interrogés via un questionnaire entre le 16 juillet 2015 et le 13 août 2015 sur les modalités d'utilisation de ROACTEMRA en pratique courante ainsi que sur les caractéristiques des 482 patients recevant ce traitement en vie réelle.

L'activité principale des rhumatologues interrogés était hospitalière dans 57% des cas et mixte dans 43% des cas. Parmi les patients suivis, le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde se faisait 8 à 9 ans avant le début du traitement par ROACTEMRA.

L'âge moyen des patients traités par ROACTEMRA était de 54 ans, avec une prépondérance de patients (30%) dans une tranche d'âge entre 51 et 60 ans. ROACTEMRA était prescrit en majorité (62%) à des hommes.

26% des patients recevaient ROACTEMRA en 1^{ère} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, 38% en 2^{ème} ligne et 36% en 3^{ème} ligne.

38% des prescriptions en monothérapie étaient faites en 3^{ème} ligne, 34% en 2^{ème} ligne et 28% en 1^{ère} ligne. L'administration de ROACTEMRA en combinaison à un autre traitement était réalisée dans 40% des cas en 2^{ème} ligne, dans 36% des cas en 3^{ème} ligne et dans 25% des cas en 1^{ère} ligne de traitement.

Le schéma thérapeutique le plus fréquemment utilisé (90% des cas) reposait sur une administration mensuelle (toutes les 4 semaines) de ROACTEMRA à une dose de 8mg/kg.

9.3.1.2 Données en vie réelle d'un registre national portugais

Depuis 2008, un registre national est utilisé dans la majorité des centres de rhumatologie au Portugal. Une étude observationnelle avait pour objectif de comparer l'efficacité des anti-TNF et du TCZ pour le traitement de la PR, selon différents critères de réponse, chez des patients suivis pendant au moins 6 mois. L'impact des thérapies biologiques précédentes sur la réponse au traitement a été évalué. Pour participer au registre les patients devaient avoir une PR satisfaisant aux critères ACR révisés de 1987, débuter un traitement par TCZ ou par un anti-TNF (adalimumab (ADA), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliximab (INF)). (Certolizumab non disponible sur la période), être traités pendant au moins 6 mois, disposer d'un score DAS28 à l'inclusion et à au moins une visite de suivi.

Les critères de jugement principaux étaient la proportion de patients en rémission à 6 mois selon le score DAS28 (<2,6), le CDAI (\leq 2,8), SDAI (\leq 3,3) et le critère booléen ACR / EULAR.

Les critères de jugement secondaires incluait :

- la proportion de patients atteignant au moins une activité de la maladie faible (LDA) définie selon le score DAS28 ($\leq 3,2$), CDAI (≤ 10), et SDAI (≤ 11),
- la proportion de patients ayant une bonne réponse EULAR (changement de DAS28 $> 1,2$ et DAS28-6mois $\leq 3,2$) et une réponse bonne ou modérée (changement de DAS28 $> 0,6$ et DAS28-6mois $\leq 5,1$ ou changement DAS28 $> 1,2$ et DAS28 $> 5,1$).

Analyse statistique

Les données à l'inclusion et de suivi ont été comparées par des tests usuels (analyse de variance, Chi2, test t) entre les groupes TCZ et la classe anti-TNF et chaque anti-TNF. La technique de Bonferroni a été utilisée pour tenir compte des tests multiples. Les critères d'efficacité ont été aussi analysés selon la prise ou non de traitement biologique avant la prise des traitements étudiés.

Pour vérifier la robustesse des résultats et afin de minimiser le risque de biais lié à l'absence de randomisation, un score de propension (PS) sur la prescription de TCZ a été calculé. Après validation du PS en plusieurs étapes, il a été réalisé :

- une analyse utilisant un modèle de régression logistique en ajustant sur le PS
- une analyse en appariant les patients sur leur PS sans ajustement
- une analyse en appariant les patients sur leur PS avec ajustement (régression logistique) sur les facteurs suivants : âge, durée maladie, activité maladie à l'inclusion (DAS28, CDAI 28 ou SDAI), nombre de traitements biologiques précédents.

Résultats

Un total de 524 patients a été inclus (95 TCZ, 429 anti-TNF (106 ADA, 202 ETA, 43 GOL, 78 INF)). Les patients des groupes traités par TCZ ou anti-TNF avaient des caractéristiques démographiques similaires. Les patients traités par TCZ étaient moins souvent naïfs d'une thérapie biologique et avaient reçu un nombre plus élevé d'agents biologiques précédents et avaient une maladie significativement plus active (score plus élevé du NAG 28, du jugement global du médecin, DAS28, CDAI et SDAI) que les patients traités par anti-TNF.

Le TCZ a été prescrit en association au MTX dans 79,0% des cas.

Tableau 3 : Registre portugais (caractéristiques à l'inclusion) - Les valeurs indiquent moyenne (écart-type) sauf si précision.

Variables	TCZ (n=95)	Anti-TNF (n=429)	p
Age (ans)	53,8 (10,9)	53,5 (12,3)	0,791
Sexe (F)	82 (86,3%)	375 (87,4%)	0,772
Durée PR (année) (n=489)	10,7 (9,0)	11,7 (9,5)	0,372
Morbidité cardio-vasculaire	40 (44,9%)	160 (42,3%)	0,654
Erosion (n=380)	16 (22,5%)	75 (24,3%)	0,757
Séropositivité	73 (81,1%)	312 (83,7%)	0,564
Naïfs de traitement biologique	52 (54,7%)	365 (85,1%)	<0,001
MTX	75 (79,0%)	353 (82,3%)	0,447
Dose de MTX (mg/semaine)	18,2 (4,2)	19,3 (4,4)	0,069
Corticostéroïdes	77 (81,1%)	334 (77,9%)	0,493
Dose de corticostéroïdes (mg/j)	6,7 (2,4)	7,3 (3,0)	0,097
CRP (mg/l)	2,8 (3,2)	2,1 (2,7)	0,035
Jugement global du médecin (0-100)	60 (17,9)	51,0 (19,8)	0,001
DAS 28 (0 - 9,07)	6,1 (1,1)	5,4 (1,3)	<0,001
CDAI (n=376) (0 - 76)	33,3 (13,2)	28,1 (13,6)	<0,001
SDAI (n=361) (0,1- 86)	35,6 (13,1)	30,4 (14,4)	<0,001
HAQ (n=415) (0 - 3)	1,6 (0,6)	1,5 (0,6)	<0,001

CDAI: clinical disease activity; CRP: C reactive protein; DAS: disease activity score; MTX: méthotrexate; SDAI: Simplified Disease Activity Index ; HAQ Health Assessment Questionnaire.

Efficacité

Rémission à 6 mois (DAS28 (<2,6), CDAI (≤2,8), SDAI (≤3.3) et critère booléen ACR / EULAR)

Plus de la moitié des patients traités par TCZ était en rémission DAS28 à 6 mois, une proportion de patients significativement plus élevée que celle observée pour les patients traités par anti-TNF (OR 4,4 IC95% [2,8 à 7,0]).

Aucune différence significative n'a été observée pour les taux de rémission selon le CDAI (OR 1,6, IC95% [0,8 à 3,2]), le SDAI (OR 1,9 IC95% [0,97 à 3,9]), ou la définition booléenne ACR/EULAR de la réponse (OR 1,1 IC95% [0,6 à 2,3]).

Plus de la moitié des patients a atteint une LDA selon le CDAI (≤10) ou le SDAI (≤11) indépendamment du type de traitement. Seul le DAS28 mettait en évidence une différence significative favorisant le groupe TCZ (OR 2,6 IC95% [1,6 à 4,1]).

Près des deux tiers des patients du groupe TCZ ont obtenu une réponse EULAR, comparativement à un tiers des patients utilisateurs d'anti-TNF (OR 3,6 IC95% [2,3 à 5,7]).

Analyses de sensibilité, utilisant un score de propension

Rémission

Le modèle de régression logistique avec ajustement sur le score propension (SP) montrait que les patients traités par TCZ étaient plus susceptibles d'atteindre la rémission et la LDA selon le DAS28, le CDAI et le SDAI de façon statistiquement significative par rapport aux patients traités par anti-TNF. La signification statistique n'était pas atteinte pour la rémission booléenne ACR/EULAR.

L'analyse comparative par appariement des patients sur le SP sans ajustement montrait que les patients traités par TCZ étaient plus susceptibles d'atteindre la rémission et la LDA selon le DAS28 et le CDAI (que pour la LDA) de façon statistiquement significative par rapport aux patients traités par anti-TNF. La signification statistique n'était pas atteinte pour la rémission SDAI (n=158) et la rémission booléenne ACR/EULAR.

L'analyse comparative par appariement des patients sur le SP et avec un modèle de régression logistique avec ajustement, montrait que les patients traités par TCZ étaient plus susceptibles d'atteindre la rémission et la LDA selon le DAS28 et le CDAI de façon statistiquement significative par rapport aux patients traités par anti-TNF. La signification statistique n'était pas atteinte pour la rémission SDAI et la rémission booléenne ACR/EULAR.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de ROACTEMRA, les nouvelles données consistent uniquement en des résultats d'études non comparatives, d'études observationnelles, de données en vie réelle issues d'analyse de registres ou de comparaison indirecte.

L'étude TAMARA, ouverte, avec un seul bras de traitement (n=334) par TCZ 8 mg/kg en perfusion IV toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, en association à un traitement de fond conventionnel (MTX ou autre DMARD conventionnel) montre que chez les 286 patients traités, 57% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie (DAS28≤3,2) à la semaine 24. Dans le sous-groupe des patients naïfs d'anti-TNF, 63,2% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie (DAS28≤3,2) à la semaine 24. Dans le sous-groupe des patients ayant déjà reçu un anti-TNF, 50,4% des patients ont atteint un faible niveau d'activité de la maladie (DAS28≤3,2) à la semaine 24.

Dans l'étude ACT-SURE ouverte, non comparative, portant sur 1 681 patients traités, 1 135 (67,5%) patients ont reçu du TCZ en association au MTX et 239 patients (14,2%) en monothérapie. Cette étude, dont le critère principal était la tolérance, suggère une efficacité du TCZ en association au MTX aussi bien chez les patients naïfs d'anti-TNF que chez les patients ayant déjà reçu un anti-TNF (résultats observés sur des sous-groupes).

L'étude observationnelle, prospective, ouverte, non comparative ACT-LIFE réalisée en Espagne a montré qu'à 1 an le TCZ avait été arrêté chez 17,9% (68/379) des patients. Les principaux motifs d'arrêt étaient un manque d'efficacité (6,3%) ou la survenue d'un EI (6,1%).

Les données comparatives sont issues d'analyse de registre portugais sur un effectif de 524 patients. Selon ces données, la proportion de patients traités par TCZ (en association au MTX dans 79% des cas), ayant une rémission DAS-28 à 6 mois était significativement plus élevée que celle observée pour les patients traités par anti-TNF (en association au MTX dans 84%) (OR 4,4 IC95% [2,8 à 7,0]).

Concernant l'utilisation du TCZ en monothérapie, l'étude Gabay 2015 (10 registres européens nationaux) basée sur l'analyse de 2 057 patients dont 577 (28%) avaient une prescription de TCZ en monothérapie a montré que l'utilisation du TCZ en monothérapie n'est pas moins efficace que lorsque le TCZ est prescrit en association au MTX.

La méta-analyse en réseau conduite par Migliore et al. incluant 10 études et évaluant les thérapies biologiques en monothérapie par les réponses ACR20, ACR50, ACR70 à la semaine 24 a mis en évidence que le TCZ en monothérapie avait une efficacité supérieure au placebo, mais aussi au MTX, à l'etanercept et à l'adalimumab.

Les données de tolérance font ressortir les infections sévères comme étant l'EIG le plus fréquent. L'analyse du registre REGATE (n=1 503) met en évidence un taux de perforations intestinales (0,6/100 PA) 3 fois plus élevé par rapport à celui des études d'extension, l'association des stéroïdes au TCZ pouvant expliquer ce résultat.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou prévue.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Dans la PR en échec aux traitements de fond classiques, aucun élément ne permet de privilégier une molécule parmi les anti-TNF, l'abatcept (ORENCIA) ou le tocilizumab (ROACTEMRA). Cependant, la pratique actuelle consiste le plus souvent à débiter par un anti-TNF en raison du recul important sur l'efficacité de cette classe. Toutes les thérapies ciblées doivent être utilisées préférentiellement en association avec un traitement de fond synthétique, surtout le MTX.

Par conséquent, la décision de prescrire ROACTEMRA sera fonction du terrain du patient, des souhaits du patient et du choix du prescripteur.

Dans la PR en échec à un ou plusieurs anti-TNF, aucune étude n'a directement comparé ROACTEMRA aux autres médicaments ayant la même indication à savoir l'abatcept et le rituximab (MABTHERA). Cependant, les résultats d'une méta-analyse ont montré que l'efficacité de ces biothérapies était comparable. Par conséquent, le choix entre ces trois molécules pourra être orienté par les modalités d'administration et les éventuelles contre-indications.

Ces trois molécules sont contre-indiquées en cas d'infections sévères. De plus, MABTHERA a une contre-indication spécifique en cas « d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée ».

Dans ces deux indications, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

En monothérapie

Les recommandations de la SFR² de 2014 indiquent qu'en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ ROACTEMRA est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ROACTEMRA conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en échec aux traitements de fond classiques, en échec à un ou plusieurs anti-TNF en association au méthotrexate ou en monothérapie (cf. paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante et qui constitue une cause majeure d'invalidité. Elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Ses conséquences économiques sont considérables tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne. En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scolioses graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD. Le poids en termes de santé publique induit par la polyarthrite rhumatoïde est donc important.

Celui de la sous-population susceptible de bénéficier de ROACTEMRA est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la polyarthrite rhumatoïde ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectifs 83 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011) malgré l'existence de thérapeutiques disponibles. La spécialité ROACTEMRA contribue, au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Dans ses avis du 09/09/2009 et du 04/12/2016, la Commission avait conclu qu'il n'était pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité ROACTEMRA. Les nouvelles données fournies ne sont pas susceptibles de modifier cette appréciation.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA reste important dans l'indication en association au méthotrexate (MTX), pour 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 (DMARD) 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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la polyarthrite rhumatoïde en échec aux traitements de fond classiques ou en échec à un ou plusieurs anti-TNF en association au méthotrexate ou en monothérapie, les nouvelles données cliniques fournies, à savoir des études non comparatives, des études observationnelles, des études en vie réelle issues d'analyses de registres ou de

comparaisons indirectes et les données de tolérance ne modifient pas l'appréciation par la commission de la Transparence de l'amélioration du service médical rendu par ROACTEMRA dans la polyarthrite rhumatoïde, à savoir :

- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF;
- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique,
- En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.

011.3 Population cible

11.3.1 Patients en échec aux traitements de fond classiques, incluant le méthotrexate

En 2001, selon une étude épidémiologique²⁴, la prévalence de la PR en France avait été estimée à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2013 (50 980 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 158 000 patients. La population prévalente peut être mieux approchée à partir des données plus récentes de la CNAMTS relatives au nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive qui dénombrent 189 148 personnes prises en charge en 2011. Une augmentation de 6,9% a été observée de 2008 à 2009, entre 2009 et 2010 elle a été de 5,2% et de 2010 à 2011 elle a été de 4,8%. En supposant que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive serait d'environ 200 497 en 2012 et 212 527 en 2013.

Sur ces bases, en considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 241 000 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2013. Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX. Environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert), soit une population comprise entre 19 500 et 26 000 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par ROACTEMRA est au maximum comprise entre 19 500 et 26 000 patients.

11.3.2 Patients en échec aux anti-TNF

La population de patients ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par anti-TNF peut être estimée entre 19 500 et 26 000 patients.

Selon les experts, 30% des patients traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance à ces traitements, soit environ 6 000 à 8 000 patients.

Chez ces patients, les options thérapeutiques sont le recours à un deuxième anti-TNF ou à un médicament ne ciblant pas le TNF par abatacept, rituximab ou tocilizumab.

La population de patients en échec aux anti-TNF et susceptible d'être traitée par le tocilizumab est donc comprise entre 6 000 et 8 000 patients.

²⁴ Guillemin F et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1427-30.

11.3.3 En monothérapie

La population cible de ROACTEMRA IV en monothérapie est incluse dans la population cible totale de ROACTEMRA IV et peut être estimée à environ 30% de la population cible totale selon les données des registres européens et du registre REGATE conduit en vie courante.

Conclusion

Sur la base de ces données, la population cible totale de ROACTEMRA IV peut être estimée à :

- 19 500 à 26 000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un DMARD, y compris le MTX ;
- 6 000 à 8 000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée et aux posologies de l'AMM.