



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 6 OCTOBRE 2021

*tocilizumab*

**ROACTEMRA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**  
**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant 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 (antiTNF  $\alpha$ ). 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.

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation à la demande de la CT suite au dépôt des résultats d'étude post inscription (EPI)
<b>Indication concernée</b>	ROACTEMRA, en association au 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 DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ . 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.
<b>SMR</b>	<b>Reste important</b> dans l'indication concernée
<b>ASMR</b>	Maintien des ASMR attribuées par la CT. La Commission estime que les données de ces études ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans ses précédents avis.
<b>ISP</b>	Il n'est pas attendu d'ISP pour ROACTEMRA (tocilizumab) dans la polyarthrite rhumatoïde
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ROACTEMRA (tocilizumab), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère au même stade de la stratégie thérapeutique que les autres thérapies ciblées biologiques, c'est-à-dire chez les patients en échec à un DMARD conventionnel, dont le MTX, ou après échec d'au moins une thérapie ciblée.  Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX. L'association au MTX doit être privilégiée et ainsi la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
<b>Population cible</b>	Sans objet.

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des résultats finaux de l'étude post-inscription (EPI) REGATE-PR demandée par la Commission, concernant la spécialité **ROACTEMRA (tocilizumab) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**, en association au méthotrexate (MTX), ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée, 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<sup>1</sup>) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF $\alpha$ ).

Pour rappel, dans son avis du 9 septembre 2009<sup>2</sup>, la Commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu (SMR) important à ROACTEMRA (tocilizumab) dans cette indication. Elle a également considéré que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF $\alpha$ , chez les patients qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs DMARDs dont le MTX (2<sup>ème</sup> ligne) mais qu'elle apportait une ASMR II (importante), comme ORENCIA (abatacept), chez les patients qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne et plus).

La Commission de la Transparence a par ailleurs souhaité qu'une étude de suivi à long terme, chez les patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ROACTEMRA (tocilizumab) selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette étude devait avoir pour objectifs :

- 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.

Cette spécialité a par la suite été évaluée par la Commission à plusieurs reprises dans le traitement de la PR (cf. rubrique 05 du présent avis) :

- Dans son avis du 4 décembre 2013<sup>3</sup>, suite à la demande de la réévaluation de l'ASMR par le laboratoire dans une sous partie de l'indication, la CT a octroyé un ASMR IV au ROACTEMRA (tocilizumab) en monothérapie par rapport à l'adalimumab dans la PR chez les patients adultes qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$  ;
- Dans son avis du 16 décembre 2015 **Erreur ! Signet non défini.**, suite à son extension d'indication chez les patients atteints de PR non précédemment traités par MTX la Commission a jugé que le SMR de ROACTEMRA (tocilizumab) était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication ;
- Dans son avis du 11 mai 2016<sup>4</sup>, suite à la demande de réévaluation par la DGS, la DSS et la DGOS, la CT n'a pas modifié ses conclusions antérieures.

<sup>1</sup> Disease Modifying anti-rheumatic drugs

<sup>2</sup> Avis de la Commission de Transparence sur ROACTEMRA du 9 septembre 2009. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra\\_-\\_ct-6352.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra_-_ct-6352.pdf)

<sup>3</sup> Avis de la Commission de Transparence sur ROACTEMRA du 4 décembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/roactemra\\_pic\\_reeval\\_asmr\\_avis2modifie06012014\\_ct1248812918.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/roactemra_pic_reeval_asmr_avis2modifie06012014_ct1248812918.pdf)

<sup>4</sup> Avis de la Commission de Transparence sur ROACTEMRA du 11 mai 2016. Disponible sur :

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14984\\_ROACTEMRA\\_PR\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT14984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14984_ROACTEMRA_PR_PIC_REEV_Avis2_CT14984.pdf)

A noter également que depuis 2014<sup>5</sup>, la forme sous-cutanée de ROACTEMRA (tocilizumab) est également prise en charge sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans la PR.

De plus, depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ont été réalisées entre 2016 et 2020 et approuvées par le CHMP<sup>6</sup> concernant les rubriques 4.4 et 4.8.

## 02 INDICATIONS

---

### **« Polyarthrite rhumatoïde**

**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 (antiTNF  $\alpha$ ).**

**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.**

### Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)

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.

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 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.

### Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

ROACTEMRA est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de l'AJIs, de l'AJIp ou d'un SRC.

---

<sup>5</sup> Avis de la Commission de Transparence sur ROACTEMRA 162 mg/0,9l du 23 juillet 2014. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13696\\_ROACTEMRA%20SC\\_Ins\\_Avis2\\_CT\\_13696.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13696_ROACTEMRA%20SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf)

<sup>6</sup> Committee for Medicinal Product for Human Use

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

#### Patients atteints de PR

La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2 [du RCP])

Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

Pour plus de précisions concernant les adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (anomalies des enzymes hépatiques, diminution du nombre de neutrophiles et diminution du nombre de plaquettes), les populations particulières ainsi que la méthode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) sont les autres médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux conventionnels (csDMARD) ou par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$  (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement).

### 04.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) dans cette indication sont listés ci-dessous en fonction de leur utilisation en 2<sup>ème</sup> ligne ou en 3<sup>ème</sup> ligne et plus et sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous

#### 4.1.1 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond conventionnels dont le MTX (en 2<sup>ème</sup> ligne et plus)

- **En association au MTX :**
  - deux anti-IL 6 par voie SC : sarilumab (KEVZARA), tocilizumab (ROACTEMRA)
  - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires, certolizumab pégol (CIMZIA), SIMPONI (golimumab)
  - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires
  - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
  - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET),
  - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)
  
- **En monothérapie :**
  - deux anti-IL 6 par voie SC : sarilumab (KEVZARA), tocilizumab (ROACTEMRA)
  - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)
  - trois anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL et ses biosimilaires) et certolizumab pégol (CIMZIA)

A noter que l'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2<sup>ème</sup> ligne)

#### **4.1.2 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR, chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF (en 3<sup>ème</sup> ligne et plus)**

▪ **En association au MTX :**

- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
- un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).
- deux anti-IL 6 par voie SC : sarilumab (KEVZARA), tocilizumab (ROACTEMRA)
- quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)

▪ **En monothérapie :**

- deux anti-IL 6 par voie SC : sarilumab (KEVZARA), tocilizumab (ROACTEMRA)
- quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)

**Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la PR**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>Anti-TNFs</b>						
<b>HUMIRA</b> (adalimumab) <i>Abbvie</i>  Et ses biosimilaires	Oui	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 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 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 (Inscription)	Important (ISP faible)	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.	Oui
			22/06/2016 (Réévaluation)		Sans objet	
<b>ENBREL</b> (étanercept) <i>Pfizer</i>  Et ses biosimilaires	Oui	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) ENBREL 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'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.	02/03/2005 (Inscription)	Important (ISP faible)	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.	Oui
			26/06/2019 (Réévaluation)		Sans objet	
<b>CIMZIA</b> (certolizumab pégol)  <i>UCB</i>	Oui	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. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. 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.	10/03/2010 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	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 antiTNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection	Oui
			22/06/2016 (Réévaluation)		Sans objet	
<b>REMICADE</b> (infliximab) <i>MSD</i>	Oui	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles :	26/04/2006 (Inscription)	Important (ISP faible)	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	Oui



Et ses biosimilaires		- chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.			articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	
<b>SIMPONI</b> (golimumab) <i>MSD</i>	Non	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate  Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique	01/02/2012 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	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.	Oui
<b>Anti-JAK</b>						
<b>OLUMIANT</b> (baricitinib)  <i>Lilly</i>	Non	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate	21/06/2017 (Inscription)	Important (avec un ISP)	OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
<b>XELJANZ</b> (tofacitinib)  <i>Pfizer</i>	Non	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté	27/09/2017 (Inscription)	Important (avec un ISP)	La commission de la Transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
<b>RINVOQ</b> (upadacitinib)  <i>Abbvie</i>	Non	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	22/04/2020 (Inscription)	Important (avec un ISP)	la commission de la Transparence considère que RINVOQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
<b>JYSELECA</b> (filgotinib)  <i>Gilead</i>	Non	JYSELECA est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA peut être utilisé en	10/03/2021 (Inscription)	<u>Important</u> chez les femmes <u>Insuffisant</u> chez les hommes	La Commission de la Transparence considère que JYSELECA (filgotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les femmes qui ont eu	Oui



		monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).		(pas d'ISP)	une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	
<b>Anti-IL6</b>						
<b>KEVZARA</b> (sarilumab)  <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	En association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	10/01/2018 (Inscription)	Important (avec un ISP)	La Commission considère que Kevzara n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
<b>ROACTEMRA SC</b> (tocilizumab)  <i>Roche</i>	Non	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 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	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 ( <u>ASMR V</u> , inexistante).	Oui
<b>Anti-IL1</b>						
<b>KINERET</b> (anakinra)  <i>SwedishOrphan Biovitrium</i>	Non	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.	10/07/2002 (Inscription)	Important**	Dans le cadre de la prise en charge des patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante, <u>l'amélioration du service médical rendu est de niveau III</u> en termes d'efficacité versus la prise en charge habituelle chez les patients ne justifiant pas d'un traitement par un anti-TNF alpha.	Oui
			11/06/2014 (Réévaluation)	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 ( <u>ASMR V</u> , inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	
<b>Modulateurs de la co-stimulation des lymphocytes T</b>						
<b>ORENCIA IV</b> (abatacept)  <i>Bristol- MyersSquibb</i>	Non	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	14/03/2012 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	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	Oui

		amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX			intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	
<b>ORENCIA SC</b> (abatacept)	Non	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 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	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 ( <u>ASMR V, inexistante</u> ) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux de ROACTEMRA (tocilizumab) pertinents dans l'indication faisant l'objet du présent avis.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) dans les indications faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que l'association triple de traitements de fond classiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	9 septembre 2009 (Inscription)
<b>Indication</b>	ROACTEMRA, en association au MTX, est indiqué 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 DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ . 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
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par ROACTEMRA est important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><u>Dans la PR en échec aux traitements de fond classiques</u>, la place de ROACTEMRA par rapport aux anti-TNF<math>\alpha</math> alpha est difficile à préciser compte tenu de l'absence d'étude l'ayant directement comparé à ces médicaments et du fait du faible recul sur son efficacité et sa tolérance à long terme comparativement aux anti-TNF<math>\alpha</math>. Cependant, selon les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte, l'efficacité de ROACTEMRA serait comparable à celle des anti-TNF<math>\alpha</math>. Les données de tolérance et d'efficacité à long terme de ROACTEMRA restent toutefois limitées (durée de traitement et nombre de patients exposés faibles, conséquences à long terme des anomalies du bilan lipidique induites par ROACTEMRA). La décision de prescrire ROACTEMRA sera fonction du terrain du patient, des souhaits du patient et du choix du prescripteur.</p> <p><u>Dans la PR en échec à un ou plusieurs anti-TNF<math>\alpha</math></u>, aucune étude n'a directement comparé ROACTEMRA aux autres médicaments ayant la même indication à savoir l'abatcept et le rituximab. 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 ».</p> <p>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. Pour rappel, ROACTEMRA n'a pas l'AMM chez les patients naïfs de DMARD classique dont le MTX.</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	<p>La CT considère que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 DMARDs classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux anti-TNF<math>\alpha</math> alpha.</li> <li>- 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<math>\alpha</math> alpha, ROACTEMRA partage <u>l'amélioration du service médical rendu de niveau II</u> d'ORENCIA (abatcept) dans la stratégie thérapeutique</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	<p>La CT souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une PR, soit réalisée pour ROACTEMRA selon une méthodologie et un protocole similaire aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la PR.</p> <p>La CT rappelle que cette étude a pour objectif :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions, etc.) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités, etc.),</li> <li>- 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, etc.),</li> <li>- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.</li> </ul> <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du PGR européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la CT, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.</p>
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 décembre 2013 (Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale)
<b>Indication</b>	Traitement en association au MTX ou en monothérapie de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$

<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par ROACTEMRA en monothérapie est important dans le traitement de la PR chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ROACTEMRA (tocilizumab) selon son libellé d'AMM, peut être utilisé au même stade de la stratégie thérapeutique de la PR active, modérée à sévère que les anti-TNFα c'est-à-dire en échec (réponse inadéquate ou intolérance) à un traitement de fond classique dont le MTX ou après échec d'au moins un anti-TNFα. Il peut être utilisé en monothérapie et en association au MTX. Dans une étude, chez des patients en échec du MTX (réponse inadéquate, intolérance, poursuite du traitement inappropriée) nécessitant un traitement par biothérapie, la supériorité de ROACTEMRA en monothérapie en termes de réponse ACR 20 par rapport à l'adalimumab a été démontrée. Néanmoins, on ne dispose pas d'étude versus les autres anti-TNFα.
<b>ASMR</b> (libellé)	<u>Chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie</u> , compte tenu de la supériorité de ROACTEMRA (tocilizumab) par rapport à l'adalimumab en monothérapie (étude ADACTA), la CT considère que ROACTEMRA apporte en monothérapie une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'adalimumab en termes d'efficacité.
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	16 décembre 2015 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	ROACTEMRA, en association au MTX, est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes <u>non précédemment traités par MTX</u> . 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.
<b>SMR</b> (libellé)	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ROACTEMRA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients non précédemment traités par le MTX.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	11 mai 2016 (Réévaluation du SMR et ASMR 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)
<b>Indication</b>	ROACTEMRA, en association au MTX, est indiqué 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 DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNFα. 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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ROACTEMRA conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la PR en échec aux DMARDs classiques, en échec à un ou plusieurs anti-TNFα, en association au MTX ou en monothérapie
<b>ASMR</b> (libellé)	Dans la PR en échec aux traitements de fond classiques ou en échec à un ou plusieurs anti-TNFα en association au MTX 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 CT de l'amélioration du service médical rendu par ROACTEMRA dans la PR, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs DMARDs classiques dont le MTX, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNFα;</li> <li>- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNFα, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique,</li> </ul> <p>En monothérapie, ROACTEMRA apporte une <u>amélioration du service médical rendu mineure (IV)</u> par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.</p>
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'étude post inscription REGATE-PR réalisée à la demande de la Commission (avis du 9 septembre 2009<sup>2</sup>) et mise en place par la Société Française de Rhumatologie (SFR) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est décrite dans la rubrique 6.3 du présent avis.

De nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, issues d'une recherche de la littérature, ont également été fournies par le laboratoire :

- Deux études observationnelles issues du registre TOCERRA dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'un traitement par bDMARDs<sup>7</sup> avec un anti-TNF $\alpha$  ou TCZ (tocilizumab), seuls ou en association avec un csDMARD<sup>8</sup> (combo) chez les patients naïfs de bDMARDs (Lauper et al. 2020<sup>9</sup>) et chez les patients en échec de bDMARDs (Lauper et al. 2018<sup>10</sup>)
- Une étude non interventionnelle, ACT-SOLO<sup>11</sup>, évaluant les facteurs influençant l'utilisation de TCZ en monothérapie ou en association avec un csDMARD dans le traitement de la PR.
- Une étude interventionnelle, randomisée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, l'étude LITHE<sup>12</sup>. Les résultats à deux ans de cette étude, avaient précédemment été analysés par la Commission dans son avis du 9 septembre 2009. Le laboratoire a fourni les résultats à 5 ans de cette étude suite aux trois ans supplémentaires de phase d'extension ouverte.
- Une publication correspondant à une revue systématique de la littérature, Sepriano *et al.* 2020<sup>13</sup>, ayant pour objectif de comparer la tolérance des bDMARDs et csDMARDs.

Considérant l'objectif et la méthodologie des études de Lauper *et al.* 2018 et 2020, ACT-SOLO et de la revue de la littérature de Sepriano *et al.* 2020, celles-ci ne sont pas détaillées dans le présent avis. Seuls les résultats de l'étude interventionnelle LITHE seront donc décrits (cf. rubriques 6.1 et 6.2 du présent avis).

### 06.1 Données d'efficacité

#### 6.1.1 Etude LITHE<sup>14,15</sup>

L'étude LITHE est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle jusqu'à la semaine 52 puis en ouvert lors de la 2<sup>ème</sup> année et suivie d'une phase d'extension en ouvert supplémentaire de 3 ans (soit 5 ans au total).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab chez les patients atteints de PR active en réponse inadéquate au méthotrexate (MTX), soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

<sup>7</sup> *Biologic Disease Modifying anti-rheumatic drugs*

<sup>8</sup> *Conventional synthetic Disease Modifying anti-rheumatic drugs*

<sup>9</sup> Lauper, K. *et al.* Comparative effectiveness of TNF inhibitors and tocilizumab with and without conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a pan-European observational cohort of bio-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **50**, 17–24 (2020).

<sup>10</sup> Lauper, K. *et al.* Comparative effectiveness of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in a pan-European collaboration of registries. *RMD Open* **4**, e000809 (2018).

<sup>11</sup> Flipo, R.-M. *et al.* Factors influencing the use of tocilizumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis in a real-life setting: results at 1 year of the ACT-SOLO study. *RMD Open* **3**, e000340 (2017).

<sup>12</sup> Kremer, J. M. *et al.* Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin. Exp. Rheumatol.* **34**, 625–633 (2016).

<sup>13</sup> Sepriano, A. *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 760–770 (2020).

<sup>14</sup> Fleischmann RM, *et al.* Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* (2013)

<sup>15</sup> Kremer *et al.* Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. (*Clinical and Experimental Rheumatology* 2016)



Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines (Q4W), le tocilizumab à la dose de 4 mg/kg Q4W ou le placebo, tous trois associés au méthotrexate.

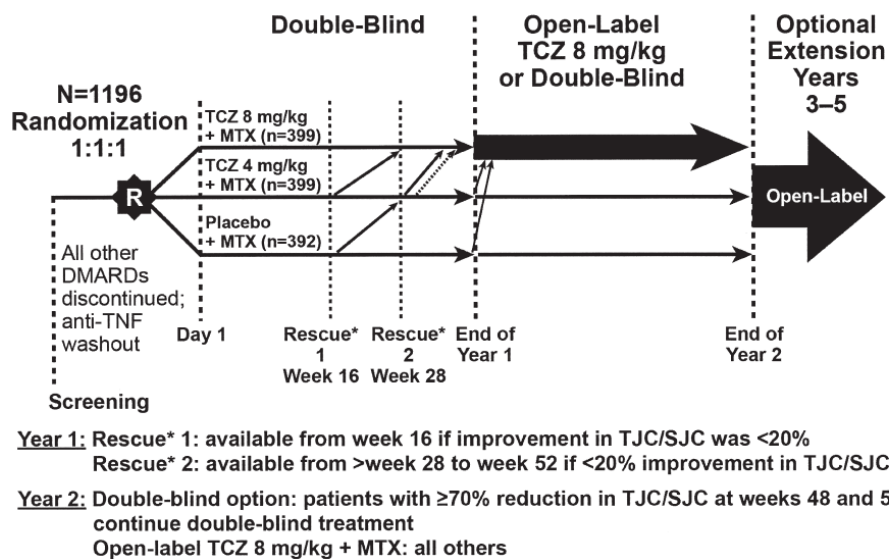


Figure 1. schéma de l'étude LITHE

Au total, 1 196 patients ont été inclus dans l'étude LITHE, 401 ont été randomisés dans le groupe tocilizumab 8 mg/kg, 401 dans le groupe tocilizumab 4 mg/kg et 394 dans le groupe placebo. Parmi les 1 196 patients inclus, 6 patients n'ont pas reçu de traitement (1 dans le groupe placebo, 2 dans le groupe TCZ 4 mg/kg et 3 dans le groupe TCZ 8 mg/kg). La population ITT était donc constituée de 1 190 patients.

894 patients sont entrés dans la phase d'extension long-terme en ouvert (semaine 104 à la semaine 260). Au total, 704 (58,9 %) patients ont terminé l'étude à la visite 260. Au total, la durée d'exposition moyenne au tocilizumab était de 3,81 ans avec 33,7 % (n = 387) des patients ayant reçu au moins 5 ans de traitement par tocilizumab.

Pour rappel, lors de l'analyse principale, le tocilizumab (TCZ) à la dose de 8 mg/kg (seul dosage validé par l'AMM) en association au MTX a montré sa supériorité par rapport au MTX seul sur les critères de jugement principaux : l'ACR20<sup>16</sup> à la semaine 24 (56,3 % vs 27 % ; p < 0,0001), l'évaluation radiographique mesurée par la variation du score GmTSS<sup>17</sup> de l'inclusion à la semaine 52 (0,29 vs 1,13 ; p < 0,0001) et à la semaine 104 (0,37 vs 1,96 ; p < 0,0001) ainsi que la fonction physique mesurée par la variation de l'aire sous la courbe du score HAQ-DI<sup>18</sup> de l'inclusion à la semaine 52 (-144,06 vs - 58,11 ; p < 0,0001) et à la semaine 104 (- 320,9 vs - 139,4 ; p < 0,0001).

<sup>16</sup> 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.

La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants : VS ou CRP (C-Réactive Protéine), activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA, activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA, douleur évaluée sur une EV et indice de handicap. Les réponses ACR 50 et 70 correspondent à une amélioration de 50 % et 70 % de ces paramètres.

<sup>17</sup> Genant-modified Total Sharp Score : Score radiologique d'évaluation des lésions articulaires. 14 sites articulaires sont cotés pour les érosions au niveau des mains, 6 au niveau des pieds avec un score de 0 à 98. Treize sites articulaires sont cotés pour le pincement au niveau des mains avec un score de 0 à 104. Le score total varie donc de 0 à 200. Une augmentation d'une unité du SST signe l'apparition d'une érosion osseuse au niveau d'une articulation. Une augmentation de 7 points reflète la destruction quasi globale d'une articulation.

<sup>18</sup> HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) : L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Les analyses réalisées à 5 ans de suivi sont exploratoires et les résultats sont issus d'analyse descriptives.

Le critère ACR20 à la semaine 160 a été atteint par 82,9 % des patients qui sont restés dans l'étude. Au bout de 5 ans, 21 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (ACR70 maintenu pendant plus de 24 semaines).

La variation moyenne sur 5 ans du GmTSS suggère une plus grande inhibition de la progression radiographique chez les patients qui étaient la première année sous TCZ + MTX par rapport au patients traités placebo + MTX (1,34 versus 3,02). A la semaine 260, 52,7 % des patients du groupe TCZ et 34,9 % des patients du groupe placebo n'ont connu aucune progression (GmTSS  $\leq$  0).

A la semaine 260, 70,5 % des patients ont eu une amélioration de la fonction physique mesurée par une réduction de  $\geq$  0.25 points du score HAQ-DI.

## 06.2 Tolérance

### 6.2.1 Données issues de l'étude clinique LITHE

Les données à 5 ans de l'étude LITHE ont montré que le profil de sécurité du tocilizumab était comparable à celui à 2 ans, sans augmentation de la fréquence globale d'événements indésirables (EI), d'EI graves (EIG) ou d'EI nécessitant une interruption de traitement.

Au total, 94,1 % des patients ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude et 27,4 % d'entre eux ont rapporté un EIG. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les infections des voies respiratoires supérieures (12,3/100 patients-années), les infections des voies urinaires (7,4/100 patients-années) et les bronchites (6,1/100 patients-années). Les EIG les plus fréquents au cours des années 3 à 5 étaient les infections (3,4/100 patients-années), les blessures, intoxications et complications liées aux procédures (0,98/100 patients-années) ainsi que les néoplasies (1,0/100 patients-années).

La fréquence des EI ayant mené à l'arrêt de l'étude était le plus élevé au cours de la première année (10,2/100 patients-années) et a diminué au cours du temps (3,1/100 patients-années lors de la 5<sup>ème</sup> année).

Au total, 22 patients sont décédés pendant l'étude, 10 pendant les deux premières années et 12 les années suivantes.

### 6.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ROACTEMRA (tocilizumab) fait l'objet d'un PGR européen, version 26.0 approuvée par le CHMP le 23 juillet 2020, qui comprend les risques et informations suivantes :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Infections graves</li><li>- Complications de diverticulite</li><li>- Réactions graves d'hypersensibilité</li><li>- Neutropénie</li><li>- Hépatotoxicité</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Thrombopénie et risque de saignement</li><li>- Paramètres lipidiques élevés et risque d'événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires</li><li>- Affections malignes</li><li>- Troubles démyélinisants</li><li>- Immunogénicité</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aucune</li></ul>

### 6.2.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PBRRER n°12 couvrant la période du 11 avril 2019 au 10 avril 2020. Durant cette période, un total de 331 422 patients a été exposé au traitement par tocilizumab soit 280 959 patients-années. Ces données concernent toutes les présentations du tocilizumab (voies sous-cutanée et intraveineuse).



Selon les données de pharmacovigilance françaises sur la même période, portant sur 9 650 patients-années :

- Les effets indésirables (>10 %) les plus représentés concernent les SOC (Système Organe Classe) suivants :
  - o « Infections et infestations » représentant 15 % des effets indésirables avec des infections et pneumonies ;
  - o « Troubles généraux et anomalies du site d'administration » représentant 13,5 % des effets indésirables avec des réactions au site d'injection ;
  - o « Affections de la peau et du tissu et du tissu sous-cutané » représentant 11,7 % des effets indésirables avec des cas de prurit, d'urticaire, d'alopécie et d'eczéma. Le risque d'alopécie et d'eczéma ne sont pas documentés dans le RCP.
  
- Les effets indésirables graves les plus représentés (> 5 %) concernent les SOC suivants :
  - o « Infections et infestations » représentant 16,3 % des effets indésirables graves avec des cas d'infections et de pneumonie ;
  - o « Affections gastro-intestinales » représentant 11,1 % des effets indésirables graves avec des cas de pancréatites, de perforation gastro-intestinale et de perforation diverticulaire. A noter que la pancréatite n'est pas un effet indésirable attendu selon le RCP, mais il continue d'être surveillé en routine ;
  - o « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » représentant 10,3 % des effets indésirables graves avec des cas d'angiodème, de prurit et de rosacée. La rosacée ne fait pas partie des effets mentionnés dans le RCP.

De plus, durant cette période, 10 cas d'évolutions fatales ont été rapportés en France, dont 4 cas d'infection sévère, un cas d'infection pulmonaire, un cas de sigmoïdite avec perforation colique, un cas d'aplasie médullaire et choc septique, un cas de choc septique avec arrêt cardiaque, un cas de mésothéliome pleural et un cas de mélanome.

## 6.2.4 Données issues du RCP

### « Résumé du profil de sécurité

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 effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité. »

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP concernant la tolérance du tocilizumab ont été réalisées en date du 15/01/2019, du 23/08/2019 et du 17/10/2019 dans les rubriques suivantes :

### 4.8 Effets indésirables

- Ajout du risque d'hypofibrinogénémie (fréquent)
- Ajout des risques de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère (rare)
- Ajout du risque d'insuffisance hépatique (très rare)
- Modification de la fréquence (rare) des risques d'anaphylaxie et de syndrome de Stevens-Johnson

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ajout des mises en garde concernant des cas graves observés de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aigüe, d'hépatite et d'ictère.

Le risque rare et grave d'atteinte hépatique a fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs le 10 juillet 2019<sup>19</sup>.

Le tableau face/face des modifications du RCP est disponible en annexe.

## 06.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

L'étude REGATE-PR, dont les résultats sont présentés ci-après, a été mise en place par la Société Française de Rhumatologie (SFR) suite à la demande de données complémentaires formulées par la commission lors de son évaluation initiale du 9 septembre 2009.

Le premier patient a été inclus le 1<sup>er</sup> juin 2010 et la durée totale de l'étude a été de 7 ans. Seul ROACTEMRA (tocilizumab) sous forme de solution à diluer pour perfusion a ainsi été administré lors de l'étude, la formulation sous-cutanée n'ayant été disponible qu'à partir du 4 mai 2015.

### 6.3.1 Méthode

Référence	<b>Registre REGATE-PR (REGistre – RoAcTEMra).</b> <i>Etude menée par la Société Française de Rhumatologie (SFR)</i>
Type de l'étude	Etude de cohorte observationnelle, prospective, nationale (France), multicentrique, menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par ROACTEMRA (tocilizumab).
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité, en particulier à long terme, du tocilizumab en conditions réelles d'utilisation chez les patients atteints de PR
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 1 <sup>er</sup> juin 2010 Date de dernière visite de suivi du patient : 24 mai 2018 Durée totale de suivi par patient : 5 ans Durée totale de l'étude : 7 ans
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes atteints de PR diagnostiquée selon les critères ACR 1987</li> <li>- Patients traités par tocilizumab à partir du 1<sup>er</sup> juin 2010 ;</li> <li>- Patients ayant donné leur consentement écrit pour participer à l'étude.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients participant à un essai thérapeutique ;</li> <li>- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale ou ne bénéficiant pas d'un tel régime.</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients perdus de vue</li> <li>- Patients adressés à un autre médecin</li> <li>- Patients décédés</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>Tous les médecins et centres susceptibles de mettre en œuvre un traitement par tocilizumab et de prendre en charge des patients présentant une PR réfractaire aux DMARDs et/ ou aux agents biologiques (anti-TNF<math>\alpha</math>, rituximab, abatacept, anakinra) ont été sollicités.</p> <p>L'administration du tocilizumab était prévue toutes les 4 semaines (Q4W). Afin de ne pas modifier la prise en charge des patients, ces derniers étaient donc revus tous les mois. Les visites renseignées dans le cahier d'observation après la première perfusion étaient prévues à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, ou plus tôt, en cas d'événement indésirable grave (EIG) ou échappement. Dans la mesure où il s'agissait d'une étude observationnelle, le médecin décidait seul de la fréquence de suivi de ses patients.</p>
Traitements étudiés	<p><u>Traitements de l'étude</u> :</p> <p>Le tocilizumab a été administrée au sein des structures hospitalières. L'administration du tocilizumab était prévue toutes les 4 semaines (Q4W).</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- csDMARDs, dont MTX et léflunomide ;</li> <li>- Corticoïdes.</li> </ul>
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Caractéristiques initiales des patients</b> à l'inclusion ;</li> <li>- <b>Maintenance thérapeutique</b> ;</li> </ul>

<sup>19</sup> ANSM – RoActemra (tocilizumab) : Risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe - Lettre aux professionnels de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/RoActemra-R-tocilizumab-Risque-rare-d-atteintes-hepatiques-graves-y-compris-d-insuffisance-hepatique-aigue-necessitant-une-greffe-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Modalités d'utilisation du tocilizumab</b> (nombre de perfusions de tocilizumab jusqu'à l'arrêt du traitement ou 5 ans, pourcentage de patients traités par csDMARDs à 5 ans, pourcentage de patients traités par corticoïdes à 5 ans) ;</li> <li>- <b>Activité de la maladie et données biologiques</b> (score DAS28-VS<sup>20</sup> à 5 ans, vitesse de sédimentation (VS), protéine C-reactive CRP, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) à 5 ans) ;</li> <li>- <b>Tolérance</b></li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en fonction des données de tolérance infectieuse et cardiovasculaire chez des patients traités par tocilizumab. A partir de ces données, il était prévu d'inclure 1 500 patients atteints de PR dans le registre sur une période de 2 ans.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Dates d'analyses</u> L'analyse a été menée après que tous les patients aient été suivis au moins 5 ans. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue.</p> <p><u>Population d'analyse :</u> La population d'analyse est définie comme étant l'ensemble des patients respectant les critères d'inclusion et de non-inclusion et ayant au moins une visite de suivi.</p> <p><u>Méthode d'analyse</u> Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre de valeurs renseignées, le nombre de données manquantes, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> quartile, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre de valeurs renseignées, le nombre de données manquantes, la fréquence, le pourcentage de chaque modalité. Les données manquantes n'ont pas été remplacées.</p> <p>Les caractéristiques initiales ont été décrites sur la population d'analyse. La maintenance thérapeutique a été analysée à partir de la date de 1<sup>ère</sup> perfusion de tocilizumab à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. L'intervalle de confiance à 95 % a été calculé. Les modalités d'utilisation du tocilizumab et l'activité de la maladie ont été décrites sur la population de patients encore dans le registre à 5 ans ± 3 mois : Les données de tolérance (événements indésirables) sont issues de la base de données sans revue médicale.</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été réalisée a priori, les données rapportées sont purement descriptives.</p>

## 6.3.2 Résultats

### ► Effectif et suivi

Un total de 1 503 patients a été inclus dans le registre REGATE-PR. Parmi ceux-ci, 7 patients ont été inclus à tort (1 496 patients remplissaient les critères d'inclusion et de non-inclusion) et 3 patients sont sortis de l'étude avant 3 mois (2 patients perdus de vue et 1 patient sans visite de suivi). La population d'analyse était donc constituée de 1 493 patients (99,3 %).

Parmi ces 1 493 patients, 975 (65,3 %) étaient encore suivis dans le registre après une durée de 5 ans ± 3 mois. La figure 2 ci-dessous décrit la disposition des patients dans l'étude REGATE.

Parmi les 1 493 patients analysés, 385 (25,8 %) sont sortis de l'étude pour diverses raisons :

- 245 (16,4 %) ont été perdus de vue ;
- 100 (6,7 %) ont été adressés à un autre médecin ;
- 40 (2,7 %) sont décédés.

La médiane de suivi des patients dans le registre était de 58,9 mois (IC<sub>95%</sub> [54,3 ; 59,7]) et la durée de suivi de 4 831 patients-année.

<sup>20</sup> *Disease Activity Score-28* : Le score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS > 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS ≤ 3,2 indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS < 2,6 indique la rémission de la maladie.

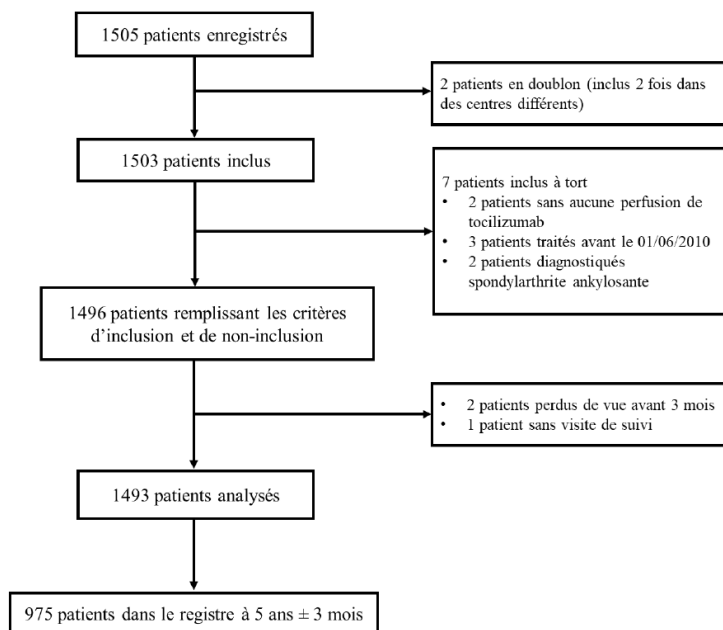


Figure 2 : Diagramme de flux des patients de l'étude REGATE-PR

### ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans l'étude REGATE-PR, l'âge moyen des patients était de 56,5 ans (ET : 13,6 ans) et 79,9 % (n = 1 193) étaient des femmes. Au total, 19,0 % (n = 283) des patients avaient un antécédent de pathologies cardiovasculaires, 5,5 % (n = 81) un antécédent de cancer, 10,5 % (n = 157) un diabète, 20,3 % une pathologie digestive et 21,7 % (n = 317) étaient fumeur ou avaient arrêté depuis moins de 3 ans.

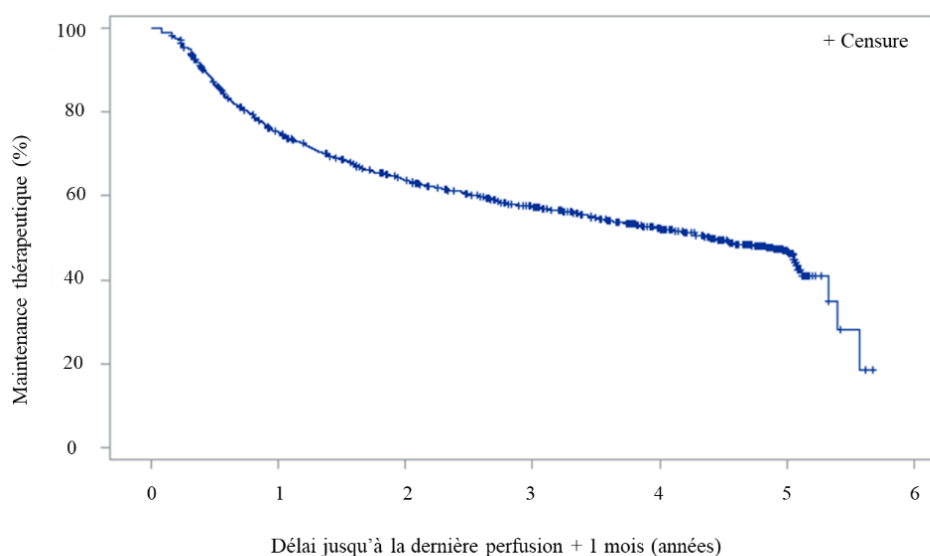
Concernant les caractéristiques de la maladie, la PR évoluait en médiane depuis 10,0 ans (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 18,0]) et 78,5 % (n = 1 043) des patients présentaient un facteur rhumatoïde positif et 81 % (n = 1 022) des anticorps anti-peptide cyclique citrullinés (CCP).

Concernant les antécédents de traitement, 89,3 % (n = 1 332) avaient précédemment reçu des corticoïdes. Le nombre médian de DMARDs (synthétiques et/ou biologiques) antérieurs était de 2,0 (min-max : 0-8) et le nombre médian de bDMARDs antérieurs était de 2,0 (min-max : 0-10) dont 1 ligne d'anti-TNF antérieur en médiane (min-max : 0-4). La proportion de patients naïfs de biothérapie à l'initiation du tocilizumab était de 16,3 % (n = 244) et 51,6 % (n = 771) étaient naïfs d'anti-TNF. Les proportions de patients naïfs de tout traitement de fond, et notamment naïfs de MTX ne sont pas connues.

Concernant l'activité de la maladie à l'inclusion, les patients avaient une maladie active avec un DAS28-VS moyen de  $5,1 \pm 1,3$  (le score DAS28-VS était disponible pour 1231 patients). La VS et la CRP médianes étaient de 26,0 mm [12,0 ; 45,0] et de 12,0 mg/L [4,0 ; 30,0]. Elles étaient disponibles pour 1 369 et 1 321 patients respectivement.

### ► Maintenance thérapeutique à 5 ans

Le taux de maintenance thérapeutique à 5 ans a été de 46,8 % (IC<sub>95%</sub> [43,1 ; 49,6] ; nombre de patients à risque = 270). A noter que le taux de maintien sous tocilizumab a été de 75,2 % (IC<sub>95%</sub> [73,0 ; 77,4] ; nombre de patients à risque = 1 091) à 1 an et de 57,4 % (IC<sub>95%</sub> [54,8 ; 60,0] ; nombre de patients à risque : 752) à 3 ans.



**Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de pourcentage de maintenance thérapeutique (registre REGATE)**

#### ► Modalités d'utilisation du tocilizumab

Parmi les 1 493 patients inclus dans le registre, le nombre médian de perfusions de tocilizumab était de 32,0 (min-max : 1 – 65).

Le nombre médian de perfusions de tocilizumab chez les patients ayant terminé l'étude ou encore sous traitement à la fin de l'étude n'est pas connu, de même que la dose de tocilizumab reçue.

À l'inclusion, le tocilizumab était administré en monothérapie chez 40,1 % (n = 598) des patients et était associé au MTX chez 47,6 % d'entre eux (n = 709). De plus, 60,8 % (n = 1 022) des patients recevaient des corticoïdes à la dose moyenne de  $10,2 \pm 7,3$  mg/jour.

À 5 ans  $\pm$  3 mois, parmi les 975 patients encore suivis à cette date, 51,3 % (n = 481) des patients avaient au moins un DMARD concomitant dont 38,7 % (n = 371) étaient sous MTX. De plus, 37,7 % (n = 360) des patients étaient traités par corticoïdes à la dose moyenne de  $6,4 \pm 5,6$  mg/jour.

#### ► Activité de la maladie

L'activité de la maladie à 5 ans était mesurée par le DAS28-VS, disponible pour 55,2 % (n = 538) des patients encore suivis dans le registre à cette date. Le score DAS28-VS moyen était de  $2,8 \pm 1,5$ . Pour rappel, le score DAS28-VS moyen à l'inclusion était de  $5,1 \pm 1,3$ .

Concernant la VS et la CRP, elles étaient disponibles chez 75,4 % (n = 735) et 60,7 % (n = 592) des patients avec une médiane de 7,0 mm [3,0 ; 18,0] et de 2,9 mg/L [1,0 ; 8,6], respectivement. Pour rappel à l'inclusion, la VS et la CRP moyennes étaient de 26,0 mm (IC<sub>95%</sub> [12,0 ; 45,0] ; n = 1 369) et de 12,0 mg/L (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 30,0] ; n = 1 321).

#### ► Tolérance

Dans le registre REGATE-PR, sur les 1 493 patients, 93,0 % (n = 1 388) ont présenté au moins un événement indésirable (EI), 36,9 % (n = 551) au moins un EI grave (EIG), 14,1 % (n = 210) au moins un EI d'intérêt particulier et 12,3 % (n = 183) au moins un EI d'intérêt particulier grave.

Les EI les plus fréquents étaient :

- Les atteintes cutanées (25,5 %, n = 381) avec des cas de psoriasis et de vascularites ;
- Les complications digestives (11,6 %, n = 173) dont des sigmoïdites, des perforations digestives et des colites ;
- les infections sévères (9,8 %, n = 146) avec des infections broncho-pulmonaires, des infections génito-urinaires et des infections cutanées ;
- Les cancers (4,4 %, n = 66)

- Les accidents thrombo-emboliques (1,3 %, n = 20) avec des cas d'embolies pulmonaires et des cas de phlébites ;
- Les AVC (1,3 %, n = 20).

Au total, parmi les 551 patients ayant eu au moins un EIG, 932 EIG ont été rapportés. Parmi eux, 16,5 % étaient des infections sévères, 6,0 % des complications digestives et 6,0 % des cancers (autres que lymphomes). L'évolution des EIG étaient disponibles pour 82,0 % (n = 764), parmi lesquels 80,1 % (n = 612) été résolus sans séquelle et 8,9 % (n = 68) résolus avec séquelles. A noter que, 88,1 % (n = 794) avaient entraîné une hospitalisation, et 27,6 % (n = 248) étaient considérés comme médicalement significatif. 6,0 % (n = 54) avaient mis en jeu le pronostic vital et 5,5 % (n = 50) des EIG avaient conduit au décès. Le nombre de patient décédés ainsi que le descriptif et la causalité du tocilizumab ne sont pas connus.

Au total, 210 patients ont eu au moins un EI d'intérêt particulier (14,2%) et 183 patients ont eu au moins un EI d'intérêt particulier grave (12,3 %). Le nombre d'EI d'intérêt particulier rapporté a été de 271 événements dont 238 graves. Les événements indésirables d'intérêt particulier les plus souvent rapportés étaient les infections graves y compris opportunistes (71,9 %), les AVC, infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu (14,4 %), les perforations digestives et les événements hépatiques graves (5,6 % et 5,2 %).

L'évolution des événements indésirables d'intérêt particulier était disponible pour 85,8 % d'entre eux (n = 235), parmi lesquels, 12 (5,1 %) événements indésirables d'intérêt particulier ont conduit au décès et 81,7 % (n = 192) ont été résolus sans séquelle. Le nombre de patient décédés ainsi que le descriptif et la causalité du tocilizumab ne sont pas connus.

## 06.4 Résumé & discussion

La réévaluation de la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) fait suite au dépôt des résultats finaux de l'étude post-inscription (EPI) REGATE-PR demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 9 septembre 2009 et menée par la Société Française de Rhumatologie (SFR) chez les patients français atteints de polyarthrite rhumatoïde active et initiant un traitement par tocilizumab.

Ont également été pris en compte les résultats de la phase d'extension de l'étude pivotale LITHE dont les résultats de l'analyse principale ont été évalués par la Commission lors de son avis initial.

### ► Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance

Les nouvelles données d'efficacité issues de la phase d'extension de l'étude LITHE sont exploratoires, les résultats étant issus d'analyse descriptives. Ces résultats à 5 ans suggèrent un maintien de l'efficacité du tocilizumab en termes de taux de réponse ACR20, de l'inhibition de la progression radiographique avec le score GmTSS et d'amélioration de la fonction physique avec le score HAQ-DI.

Concernant les données de tolérance, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### ► Résultats de l'étude post-inscription REGATE

L'étude REGATE-PR est une étude de cohorte, observationnelle, prospective, multicentrique, et nationale ayant pour objectif d'évaluer les caractéristiques des patients traités par ROACTEMRA (tocilizumab) en pratique clinique en France, les modalités d'utilisation ainsi que son efficacité et sa tolérance, en particulier à long terme, chez les patients atteints de PR.

Au total, 1 493 patients inclus ont été analysés, dont 975 (65,3 %) étaient encore suivis dans le registre après une durée de 5 ans ± 3 mois.

Concernant les caractéristiques des patients à l'inclusion, les patients avaient une polyarthrite active généralement sévère (score DAS28-VS moyen de 5,1) conformément à son AMM. L'âge moyen



des patients était de 56,5 ans (ET : 13,6 ans) et 79,9 % (n = 1 193) étaient des femmes. Au total 19,0 % (n = 283) des patients avaient un antécédent de pathologies cardiovasculaires, Concernant les caractéristiques de la maladie, la PR évoluait en médiane depuis 10,0 ans, le nombre médian de DMARDs (synthétiques et/ou biologiques) antérieurs était de 2,0 (min-max : 0-8) et le nombre médian de bDMARDs antérieurs était de 2,0 (min-max : 0-10). Le nombre de patient n'ayant reçu aucun traitement de fond antérieur n'est pas connu ne permettant pas d'apprécier l'utilisation du tocilizumab dans le cadre de son AMM et du périmètre de remboursement retenu. Au total, 16,3% (n = 244) des patients ayant initié le tocilizumab étaient naïfs de tout traitement biologique et 51,6 % (n = 771) étaient naïfs d'anti-TNF. Conformément aux recommandations de prise en charge, une majorité des patients étaient en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (83,7 %).

Concernant les modalités d'utilisation, le tocilizumab était utilisé en association au MTX pour 47,6 % des patients à l'initiation et chez 77,1 % des patients à 5 ans. Les données concernant la posologie du tocilizumab ne sont pas disponibles.

Le taux de maintenance thérapeutique à 5 ans a été de 46,8 % (IC<sub>95%</sub> [43,1 ; 49,6]). A noter que ce taux a été de 75,2 % (IC<sub>95%</sub> [73,0-77,4]) à 1 an.

L'activité de la maladie à 5 ans ainsi que les données biologiques (VS et CRP) suggèrent une efficacité prolongée du traitement avec une faible activité de la maladie et une diminution de l'inflammation maintenues à long terme.

En termes de tolérance, les résultats de l'étude REGATE-PR sont cohérents avec le profil de tolérance connu de ROACTEMRA (tocilizumab) et confirment la tolérance à long terme.

- Sur les 1 493 patients de l'étude REGATE-PR, 93,0 % (n = 1 388) avaient présenté au moins un EI, 36,9 % (n = 551) au moins un EIG, 14,1 % (n = 210) au moins un EIP et 12,3 % (n = 183) au moins un EIPG.
- Parmi, les 238 EIP rapportés, les plus fréquemment étaient les infections graves y compris opportunistes (71,9 %), les AVC, IM et SCA (14,4 %), les perforations digestives et les événements hépatiques graves (5,6 % et 5,2 %). L'évolution des EIP était disponible pour 85,8 % (n = 235), parmi lesquels, 12 (5,1 %) EIP avaient conduit au décès et 81,7 % (n = 192) étaient résolus sans séquelle.
- A noter que 191 EI étaient liés à la perfusion et 11 d'entre eux ont été considérés comme graves.

## ► Discussion

Les résultats finaux de l'étude REGATE-PR après un suivi à 5 ans soumis par le laboratoire ne permettent de répondre que partiellement à la demande de la Commission de la transparence formulée dans son avis du 9 septembre 2009.

Le taux de maintien à 5 ans est relativement faible, mais comparables aux autre anti-TNF. De plus, les résultats semblent suggérer un maintien de l'efficacité à long terme et un profil de tolérance en ligne avec ce qui était déjà connu avec le tocilizumab. Néanmoins, ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu du rapport très succinct disponible et des nombreuses données manquantes ou non rapportées (posologie du tocilizumab, décès, antécédents de traitements...).

Les biais potentiels inhérents à la méthodologie de l'étude sont les biais de sélection concernant la représentativité de l'ensemble des médecins et des patients traités par ROACTEMRA (tocilizumab) en l'absence de comparaison des caractéristiques des patients ainsi que des médecins inclus par rapport à ceux non-inclus et en l'absence de comparaison des caractéristiques des patients perdus de vue par rapport à ceux non-perdus de vue, ainsi que les biais de modalité de suivi des patients par les médecins si le suivi médical des patients n'est pas représentatif des pratiques cliniques habituelles

Enfin, il est à noter que contrairement à la demande de la Commission, on ne dispose pas de données :

- de qualité de vie,



- relatives aux traitement reçu après l'arrêt du traitement par tocilizumab
- concernant les déterminants de survenue d'événements indésirables et d'échec au traitement.
- concernant les échecs au traitement selon les critères EULAR ainsi que les échappements thérapeutiques chez des patients considéré comme répondeurs EULAR,
- et sur la consommation des soins et services de santé (hospitalisation, transports etc.)

**En conclusion, la Commission estime que les nouvelles données disponibles, notamment les résultats de l'étude post-inscription REGATE-PR concernant ROACTEMRA (tocilizumab) en pratique courante de soins, bien qu'étant parcellaires et comportant de nombreux biais, ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 11 mai 2016.**

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence dans la PR, du 11 mai 2016, la place de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

### **Place de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la stratégie thérapeutique**

**ROACTEMRA (tocilizumab), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère au même stade de la stratégie thérapeutique que les autres thérapies ciblées biologiques, c'est-à-dire chez les patients en échec à un DMARD conventionnel, dont le MTX, ou après échec d'au moins une thérapie ciblée.**

**Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX. L'association au MTX doit être privilégiée et ainsi la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques décrites dans la partie 05 de ce présent avis.
- ▶ ROACTEMRA (tocilizumab) peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF (cf. rubrique 07 du présent avis). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX. L'association au MTX doit être privilégiée et ainsi la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

### **Intérêt de santé publique :**

ROACTEMRA (tocilizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) reste important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 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 (antiTNF  $\alpha$ ).

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 de l'AMM.

## **08.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

La Commission estime que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la dernière appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis du 11 mai 2016 dans la polyarthrite rhumatoïde.

## **09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 6 octobre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>ROACTEMRA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 4 mL (34009 574 643 1 8) Boîte de 1 flacon de 10 mL (34009 574 644 8 6) Boîte de 1 flacon de 20 mL (34009 574 645 4 7)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire ROCHE S.A.S
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>AMM initiale (procédure centralisée)</u> : 16/01/2009 (dans la polyarthrite rhumatoïde en monothérapie, et, en association chez les patients précédemment traités par méthotrexate) <u>Extension d'indication</u> : 01/09/2014 (dans la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate chez les patients adultes non précédemment traités par méthotrexate)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en rhumatologie et médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament d'exception Plan de gestion de risques (PGR) européen
<b>Code ATC</b>	L04AC07

Ancien RCP de RoActemra	Nouveau RCP de RoActemra en vigueur au 17/10/2019
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b> [...]</p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> [...]</p> <p><del>Augmentation des transaminases hépatiques</del>  <del>Au cours des études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra, sans atteintes hépatiques (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.</del>  <del>L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT &gt; 1,5 x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT &gt; 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé.</del>  <del>Chez les patients atteints de PR, et d'ACG, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT &gt; 3 à 5 x LSN, le traitement par RoActemra doit être interrompu.</del>  <del>Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, les ALAT et ASAT doivent être contrôlés au moment de la deuxième administration et par la suite, conformément aux bonnes pratiques cliniques (voir rubrique 4.2).</del></p> <p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b> [...]</p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> [...]</p> <p><b>Hépatotoxicité</b>  Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.  <b>Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec RoActemra. Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par RoActemra. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique.</b>  L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT &gt; 1,5 x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT &gt; 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé.  Chez les patients atteints de PR, ACG, <b>AJIp et AJIs</b>, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, <b>y compris les règles d'arrêt du traitement par RoActemra</b>, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT &gt; 3 à 5 x LSN, le traitement par RoActemra doit être interrompu.</p> <p>[...]</p> <p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>

[...]

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1 par système organe classe et par fréquence, selon les catégories suivantes: très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables survenus chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX ou un autre DMARD pendant la phase contrôlée en double-aveugle

Système organe Classe MedDRA	Fréquence des termes préférentiels		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie,	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	
[...]			

[...]

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de RoActemra sur la base de déclarations spontanées, de cas issus de la littérature et de cas issus d'études non interventionnelles sont listés dans le Tableau 1 et présentés par système organe classe MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables survenus chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX ou un autre DMARD pendant la phase contrôlée en double-aveugle ou depuis la commercialisation

Système organe Classe MedDRA	Fréquence des termes préférentiels		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémi	
Affections hépatobiliaires			Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère Très rare : Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>3</sup>
[...]			

[...]  
PR  
[...]

#### *Augmentation des transaminases hépatiques*

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au RoActemra en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 x LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant RoActemra en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par RoActemra plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. ~~Ces augmentations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique.~~ Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à 2 x LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 x LSN.

[...]

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

#### Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques sur RoActemra dans la PR, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par RoActemra a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer.

<sup>3</sup> Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

[...]  
PR  
[...]

#### *Augmentation des transaminases hépatiques*

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au RoActemra en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 x LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant RoActemra en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par RoActemra plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à 2 x LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 x LSN.

[...]

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

#### Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques sur RoActemra dans la PR, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A **et du fibrinogène** a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par RoActemra a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par RoActemra, la normalisation du

Chez les patients traités parRoActemra, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2<sup>ème</sup> semaine et maintenue tout au long du traitement.  
[...]

taux de CRP a été constatée dès la 2<sup>ème</sup> semaine et maintenue tout au long du traitement.  
[...]