

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 Décembre 2013

ROACTEMRA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 340 095 574 643.1)

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 340 095 574 644.8)

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 340 095 574 645.4)

Laboratoire ROCHE

DCI	tocilizumab
Code ATC (2013)	L04AC07 (biothérapie)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Traitement en association au MTX ou en <u>monothérapie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)</u> 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 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	16 janvier 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 Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques ¹

Classification ATC	2012	
	L	: Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	: Immunosuppresseurs
	L04A	: Immunosuppresseurs
	L04AC	: Inhibiteurs d'interleukines
	L04AC07	: tocilizumab

02 CONTEXTE

Depuis 2009, la spécialité ROACTEMRA est inscrite sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. Dans l'indication PR, son SMR avait été qualifié d'important et son ASMR avait été évaluée dans 2 sous-populations :

- 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.

Aucune distinction n'avait été faite entre les 2 schémas thérapeutiques possibles de ROACTEMRA : bithérapie (avec le MTX) et monothérapie.

En 2012, le bureau de la Commission de la transparence ayant eu connaissance de la réalisation par le laboratoire ROCHE de la première étude de supériorité comparant deux biothérapies dans la PR, a souhaité disposer des résultats de cette étude. Ces données ont été fournies dans le cadre du présent dossier et ont conduit le laboratoire à solliciter une réévaluation de l'ASMR de ROACTEMRA dans la sous-population traitée en monothérapie.

¹ Les risques faisant l'objet de la surveillance sont les suivants :

- Infections graves
- Réactions d'hypersensibilité sévères
- Complications de diverticulite, dont perforation gastro-intestinale
- Risque potentiel d'augmentation des transaminases hépatiques et risque potentiel d'hépatotoxicité
- Risque potentiel d'augmentation des paramètres lipidiques
- Risque potentiel d'anomalies hématologiques : neutropénies et thrombopénie
- Risque potentiel d'affections démyélinisantes aiguës centrales
- Risque potentiel de pathologies malignes
- Risque potentiel lié à la restauration de l'activité du CYP 450
- Risque potentiel d'immunogénicité
- Risque potentiel sur le développement squelettique chez l'enfant

03 INDICATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S)

« 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 (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.»

L'indication de ROACTEMRA dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique n'est pas concernée par cette évaluation.

04 POSOLOGIE

« 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. Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. »

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

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 a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les biothérapies en association au méthotrexate. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les biothérapies, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'étanercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. Ils peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- les biothérapies ayant d'autres cibles que le TNF à savoir, l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA). Ces médicaments sont proposés en cas d'échec des anti-TNF. L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX.
- l'anakinra, inhibiteur de l'interleukine 1 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres biothérapies.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

- **En association au MTX :**
 - antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, KINERET (anakinra)
 - les anti-TNF (CIMZIA - certolizumab pegol, ENBREL - étanercept, REMICADE - infliximab, HUMIRA - adalimumab, SIMPONI - golimumab).
 - modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept)
- **En monothérapie :**
 - trois anti-TNF (CIMZIA – certolizumab pegol, ENBREL - étanercept, HUMIRA - adalimumab).

PR avec réponse inadéquate à au moins un anti-TNF

- **En association au MTX :** MABTHERA (rituximab), ORENCIA (abatacept)
- **En monothérapie :** néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Cf. tableaux 1 et 2 ci-après pour le rappel des indications, SMR et ASMR.

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des anti-TNF dans la PR

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<p>ENBREL (étanercept)</p> <p><i>Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF)</i></p>	PFIZER	<p>En association au MTX, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 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 polyarthrite rhumatoïde 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>	2 mars 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.	Oui
<p>REMICADE (infliximab)</p> <p><i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i></p>	MSD	<p>En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée ; - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>	26/04/2006	Important	Partage de 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.	Oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
HUMIRA (adalimumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	ABBVIE	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 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 méthotrexate 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	Partage de 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 méthotrexate seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
CIMZIA (certolizumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	UCB	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	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF (Enbrel [®] , Humira [®] et Remicade [®]) dans la prise en charge de cette affection.	Oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
SIMPONI (golimumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	MSD	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été montré que SIMPONI, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
KINERET (anakinra) <i>Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1</i>	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM	Est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.	02/10/2013	Faible	ASMR V (inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	Oui

Tableau 2. Rappel des indications et des SMR et ASMR des Biothérapies de « deuxième intention » dans la PR

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
ORENCIA IV (abatacept) <i>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</i>	BMS	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond 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.	14/03/2012	Important	- ASMR importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. - Pas d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARD incluant le MTX ou un anti-TNF.	Oui
ROACTEMRA (tocilizumab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6</i>	Roche	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 (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.	09/09/2009	Important	- Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux anti-TNF chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX ; - Partage d'ASMR important (niveau II) avec ORENCIA® dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF.	Oui
MABTHERA (rituximab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B</i>	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. Il a été montré que MABTHERA en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients en échec aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité ROACTEMRA est remboursée dans les indications de l'AMM dans la plupart des pays européens.

Pays	Prise en charge	
	Oui (Date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Oui (02.03.2009)	PR et AJI
Belgique	Oui (01.10.2009)	PR et AJI
Allemagne	Oui (15.02.2009) Evaluation par l'IQWIG : "Biologic medications as second-line therapy for rheumatoid arthritis" (document en allemand). Une réévaluation des biothérapies est en cours.	PR et AJI
Bulgarie	Oui (01.01.2013)	PR et AJIs
Danemark	Oui (23.03.2009)	PR et AJIs
Espagne	Oui (08.07.2009)	PR et AJIs
Estonie	Oui (01.01.2011)	PR et AJIs
Finlande	Oui (16.01.2009)	PR et AJIs
Grèce	Oui (04.01.2010)	PR et AJIs
Hongrie	Oui (01.06.2010)	PR
Irlande	Oui (01.05.2009)	PR et AJIs
Italie	Oui (03.04.2009)	PR
Lettonie	Oui (01.01.2011)	PR
Lituanie	Non	-
Luxembourg	Oui (01.04.2009)	PR et AJIs
Norvège	Oui (21.04.2009)	PR et AJIs
Pays-Bas	Oui (01.02.2009)	PR et AJIs
Pologne	Non	-
Portugal	Oui (14.09.2010)	PR
République Tchèque	Oui (01.10.2010)	PR
Roumanie	Non	-
Royaume-Uni	Oui (18.01.2010) Evaluations : NICE : « technology appraisal guidance 247 », ne traite pas de la monothérapie. Une réévaluation des biothérapies est en cours. SMC : avis n° 774/12. (cf. documents de référence)	PR et AJIs
Slovaquie	Oui (01.10.2009)	PR et AJIs
Slovénie	Oui (19.07.2010)	PR et AJIs
Suède	Oui (15.02.2009)	PR et AJIs

08 RAPPEL DE LA PRÉCÉDENTE ÉVALUATION DANS LA PR

Date de l'avis (motif de la demande)	09/09/2009 Inscription collectivités
Indication	ROACTEMRA, en association au MTX (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 (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
SMR	Important
ASMR	La Commission de la transparence considère que : <ul style="list-style-type: none"> - 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, ROACTEMRA n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport aux anti-TNF. - 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 ASMR 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p>

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation de l'ASMR du tocilizumab - TCZ (ROACTEMRA) en **monothérapie** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- l'**étude ADACTA** de supériorité qui a comparé le TCZ à l'adalimumab en monothérapie chez des patients intolérants au MTX ou chez lesquels la poursuite du traitement est considérée comme inappropriée (y compris ceux ayant eu une réponse inadéquate au MTX);
- l'**étude AMBITION** (dont les résultats avaient déjà été évalués par la Commission en 2009) qui a évalué la non-infériorité (analyse principale) puis la supériorité (analyse secondaire) du TCZ par rapport au MTX chez des patients qui n'étaient pas en échec du MTX ;
- l'**étude ACT-RAY** de supériorité qui a comparé 2 schémas thérapeutiques du TCZ en monothérapie versus l'association au MTX chez des patients insuffisamment répondeurs au MTX ;
- les études **ACT-SURE** (dont les résultats avaient déjà été évalués par la Commission en 2009) et **ACT-STAR** de méthodologie ouverte qui ont évalué la tolérance du TCZ en monothérapie et en association à un DMARD ;
- deux études japonaises déjà versées au dossier de 2009 (**SAMURAI, SATORI**), une extension d'une étude japonaise de phase II (**STREAM**) et une **méta-analyse** de 6 études cliniques ayant servi de base à l'enregistrement de ROACTEMRA au Japon.

La méthodologie de ces études est résumée dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3. Résumé des principales études du tocilizumab en monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde.

Etude statut	Type d'étude	Durée	Patients (pop ITT)	Population étudiée	Schémas thérapeutiques (effectif du groupe)			Critère principal d'évaluation
ADACTA Terminée	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, double placebo.	6 mois	326	PR active modérée à sévère, en échec du MTX (réponse inadéquate, intolérance, poursuite du traitement inappropriée) et naïfs de biothérapie.	TCZ 8 mg/kg+ placebo de ADA SC (n= 163)	ADA 40 mg + placebo de TCZ IV (n= 163)		Evolution DAS28-VS à S24 par rapport à l'inclusion
AMBITION Terminée (déjà évaluée)	Etude de non-infériorité, randomisée, double aveugle, double placebo. Un test de supériorité pouvait être effectué si la non-infériorité était démontrée.	6 mois (24 semaines)	570	Patients avec PR modérée à sévère, non en échec au MTX (n'ayant pas été traités par MTX dans les 6 mois précédant la randomisation et n'ayant pas arrêté un traitement par MTX pour cause d'intolérance ou manque d'efficacité dans les 6 mois précédant la randomisation)	TCZ 8 mg/kg + placebo de MTX oral (n= 288)	TCZ 8 mg/kg + placebo (n= 284)		Réponse ACR20 à S24
ACT-RAY Débutée en 2009, en cours	Etude de supériorité (TCZ + MTX versus TCZ monothérapie), randomisée, double aveugle.	2 ans	556	Patients avec PR modérée à sévère, réponse inadéquate au MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX (n= 279)	TCZ 8 mg/kg + placebo (n= 277)		Taux de rémission DAS 28<2,6 à S24
ACT-SURE Terminée	ouverte	6 mois	1681	Patients avec PR modérée à sévère, en échec des DMARD et/ou anti-TNF	TCZ 8 mg/kg monothérapie (n= 239)	TCZ 8 mg/kg + ≥1 DMARD (n= 1442)		Tolérance à 24 semaines
ACT-STAR Terminée	ouverte, randomisée	6 mois	883	Patients avec PR modérée à sévère, en échec des DMARD et/ou anti-TNF	TCZ 8 mg/kg monothérapie (n= 163)	TCZ 8 mg/kg + DMARD (n= 358)	TCZ 4 mg/kg + DMARD (n= 362)	Tolérance à 24 semaines
SAMURAI Terminée, versée au dossier de 2009	ouverte, randomisée	1 an	302	Patients avec PR active sévère, en échec des DMARD	TCZ 8 mg/kg (n= 157)	traitements existants par DMARD (n= 145)		Inhibition des dommages structuraux à S52 (score total de Sharp modifié Van der Heijde)
SATORI Terminée versée au dossier de 2009	randomisée, en double aveugle, contrôlée versus MTX	6 mois	125	Patients avec PR active modérée à sévère, en échec du MTX à faible dose	TCZ 8 mg/kg (n= 61)	MTX à faible dose (8 mg une fois par semaine) (n= 64)		Réponse ACR20 à S24
STREAM¹² Terminée	Phase d'extension ouverte d'une étude de phase II	5 ans	143	Patients avec PR active sévère, en échec des DMARD	TCZ 8 mg/kg			Réponse ACR20, fréquences et gravité des événements indésirables

09.1 Efficacité

L'efficacité du TCZ en monothérapie repose principalement sur les 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 ont aussi été fournies.

Les résultats des études ACT-SURE et ACT-STAR ouvertes dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du TCZ sont présentées à la rubrique 9.2.

9.1.1 Etude ADACTA²

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de phase IV, de supériorité, contrôlée, randomisée, double-aveugle, d'une durée de 6 mois, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de réduction de l'activité de la maladie du TCZ par rapport à l'adalimumab (ADA) en monothérapie après 24 semaines de traitement.

Les patients inclus étaient atteints de PR active modérée à sévère depuis plus de 6 mois, intolérants au MTX ou chez lesquels la poursuite du traitement était considérée comme inappropriée (y compris ceux ayant eu une réponse inadéquate au MTX). Parmi les critères de non-inclusion, les patients ne devaient pas avoir été antérieurement traités par une biothérapie.

Traitements

Les patients ont reçu le TCZ 8 mg/kg par perfusion IV toutes les 4 semaines en association au placebo d'ADA ou l'ADA 40 mg en injection SC toutes les 2 semaines en association à une perfusion de placebo de TCZ.

A partir de S16, les patients insuffisamment répondeurs (moins de 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et gonflées) pouvaient recevoir un traitement de secours constitué par une fréquence hebdomadaire (au lieu de toutes les 2 semaines) de l'injection SC (adalimumab ou placebo). Les patients étaient autorisés à recevoir des corticostéroïdes (dose stable ≤ 10 mg/jour d'équivalent prednisone) et une dose stable d'AINS.

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était l'évolution du score DAS 28-VS à 24 semaines.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées dans la population ITT.

Les données manquantes ont été imputées en utilisant la méthode LOCF³ (y compris pour les patients ayant reçu un traitement de secours).

Résultats

Au total, 326 patients ont été inclus dont 163 patients dans chaque groupe.

Un patient du groupe ADA n'ayant pas été traité n'a pas été inclus dans l'analyse ITT.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes : ils avaient en moyenne 54 ans, 56% d'entre eux étaient traités concomitamment par corticostéroïdes (dose moyenne de 6,4 mg/jour d'équivalent prednisone), le DAS 28 moyen était de 6,7.

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne du score DAS 28 par rapport à l'inclusion était de -3,3 dans le groupe TCZ et -1,8 dans le groupe ADA soit une différence moyenne ajustée de -1,5 IC à 95% [-1,8 ; -1,1] en faveur du TCZ, $p < 0,0001$.

L'analyse des critères secondaires a confirmé la supériorité du TCZ en monothérapie par rapport à l'ADA en monothérapie notamment :

² Gabay C et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013;381 :1541-1550

³ Prise en compte de la dernière observation disponible

- la proportion de patients en rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) était significativement plus élevée dans le groupe TCZ (39,9%) que dans le groupe ADA (10,5%), $p < 0,0001$;
- la proportion de patients avec un faible niveau d'activité de la maladie (DAS28 \leq 3,2) était significativement plus élevée dans le groupe TCZ (51,5%) que dans le groupe ADA (19,8%), $p < 0,0001$;
- la proportion de patients avec une réponse EULAR « bonne » était significativement plus élevée dans le groupe TCZ (51,5%) que dans le groupe ADA (19,8%), $p < 0,0001$.

9.1.2 Données complémentaires d'efficacité en monothérapie

Etude AMBITION⁴

Les conclusions de la Commission au sujet de cette étude avaient été les suivantes : « TCZ 8 mg/kg a démontré sa non-infériorité (analyse en PP) vs MTX pour le critère principal. Le pourcentage de réponse ACR 20 à 24 semaines a été de 70,6% dans le groupe TCZ 8 mg/kg vs 52,1% dans le groupe MTX (différence pondérée de 0,21 IC95% [0,13, 0,29]).

La supériorité du TCZ 8 mg/kg a également été démontrée (analyse en ITT) vs MTX pour le critère principal : le pourcentage de réponse ACR 20 à 24 semaines était de 69,9% dans le groupe TCZ 8 mg/kg vs 52,5% dans le groupe MTX, $p < 0,0001$. »

Etude ACT-RAY⁵

La supériorité du TCZ 8 mg/kg en association au MTX par rapport au TCZ en monothérapie n'a pas été démontrée en termes de taux de rémission DAS28-VS < 2,6 après 24 semaines de traitement : 40,4% pour TCZ+MTX versus 34,8% pour TCZ+PBO, $p = \text{NS}$. Aucune différence n'a par ailleurs été mise en évidence en termes de progression radiographique entre les 2 groupes à 24 semaines.

Etudes japonaises

- Etude SAMURAI⁶ :

Dans cette étude ouverte, l'augmentation du score total de Sharp à la semaine 52 (critère principal) a été significativement plus faible sous TCZ 8 mg/kg (2,3 [1,5 ; 3,2]) que sous DMARD incluant le MTX prescrit à une dose faible 8 mg/semaine en moyenne⁷ (6,1 [4,2 ; 8]), $p < 0,01$.

- Etude SATORI⁸

Dans cette étude réalisée sur un faible effectif de patients (125) en échec de faible dose de MTX, après 24 semaines de traitement, 80,3% des patients du groupe TCZ 8 mg/kg (posologie AMM) ont obtenu une réponse ACR20 versus 25% dans le groupe MTX faible dose (8 mg/semaine⁷ au lieu de la posologie moyenne habituelle de 15 mg/semaine), $p < 0,001$.

- STREAM⁹

Dans cette extension ouverte à 5 ans d'une étude de phase II, les 143 patients inclus ont tous été traités par TCZ 8 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie. Au total, 66% d'entre eux soit 94

⁴ Jones 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.

⁵ Dougados M. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72 :43-50.

⁶ Nishimoto N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66 :1162-1167.

⁷ La posologie maximale autorisée au Japon de MTX est 8 mg/semaine

⁸ Nishimoto N. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19 :12-19

⁹ Nishimoto N. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 :1580-1584.

patients ont complété l'étude à 5 ans. La tolérance était la principale raison d'arrêt (32 patients soit 22%). La proportion de patients qui ont atteint une réponse ACR20 a été de 84,0%, ACR50 de 69,1% et ACR70 de 43,6%. Une rémission DAS28 était observée chez 55,3% des patients.

Méta-analyse des études Japonaises¹⁰

Cette méta-analyse a été effectuée à partir de 6 études cliniques japonaises (dont les études SAMURAI et SATORI) et leurs extensions ayant permis au laboratoire d'obtenir l'AMM au Japon en 2008 pour le TCZ.

Au total, 601 patients ayant reçu du TCZ en monothérapie (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines au cours des études puis 8 mg/kg pendant les phases d'extension) pendant une durée médiane de 3,8 années ont été inclus. Il s'agissait de patients atteints de PR ayant eu une réponse inadéquate à au moins un DMARD (80,8% avaient déjà été traités par le MTX).

Le pourcentage d'arrêts de traitement à 3 ans a été de 27,6% et de 35,7% à 5 ans dont 19,6% pour EI. A 5 ans, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR20 était de 91,3%, ACR50 de 73% et ACR70 de 51,3%. La rémission DAS28 <2,6 était observée chez 59,7% des patients.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Issues des études cliniques

Dans l'étude ADACTA

Au cours des 24 semaines en double-aveugle, 82% des patients traités par TCZ en monothérapie versus 83% de ceux traités par ADA en monothérapie ont eu au moins un événement indésirable (EI). L'infection était l'EI le plus fréquent : incidence de 70% dans le groupe TCZ versus 65% dans le groupe ADA. Au total, 54 patients ont arrêté prématurément le traitement : 24 (15%) dans le groupe TCZ dont 7% pour EI et 30 (18%) dans le groupe ADA dont 7% pour EI. Des EI graves ont été rapportés chez 12% des patients du groupe TCZ et 10% des patients du groupe ADA. Les EI graves les plus fréquents ont été les « infections et les infestations » (3,1% dans les 2 groupes de traitement). Deux patients sont décédés dans le groupe TCZ dont un considéré comme possiblement lié au traitement.

Des troubles généraux et anomalies au site d'administration ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe ADA, avec 32 patients (19,8%) concernés, contre 16 patients (9,9%) dans le groupe TCZ. Deux patients du groupe TCZ ont arrêté le traitement suite à des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion.

Etude AMBITION

L'incidence globale des EI a été similaire dans les deux groupes 79,9% dans le groupe TCZ en monothérapie vs 77,5% dans le groupe MTX en monothérapie. Les EI les plus fréquents ont été les infections (34,4% dans le groupe TCZ vs 37,3% dans le groupe MTX) et les troubles gastro-intestinaux. L'incidence globale des EI liés au traitement a été similaire dans les deux groupes 56,6% dans le groupe TCZ vs 49,6% dans le groupe MTX. La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 3,8% dans le groupe TCZ vs 5,3% dans le groupe MTX. Trois décès sont survenus dans le groupe TCZ (dont un lié au traitement suite à une perforation gastro-intestinale) vs 1 dans le groupe MTX.

L'incidence des EI graves a été de 3,8% dans le groupe TCZ vs 2,8% dans le groupe MTX, les infections sévères respectivement de 1,4% et de 0,7%.

Dans l'étude ACT-RAY

Au cours des 24 semaines de l'étude, la proportion de patients ayant eu au moins un EI a été comparable dans les 2 groupes : 200 patients (72,5%) dans le groupe TCZ en monothérapie versus 194 patients (70%) dans le groupe TCZ+MTX. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement pour EI a été de 8 dans le groupe TCZ+PBO et de 11 dans le groupe TCZ+MTX. Des EI

10 Nishimoto N. et al. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol 2010;20 :222-232.

graves ont été rapportés chez 16 patients (5,8%) du groupe TCZ+PBO versus 17 patients (6,1%) du groupe TCZ+MTX. Les EI graves les plus fréquents ont été les infections et les troubles cardiaques.

Trois décès sont survenus au cours de l'étude et un quatrième cas est intervenu après les 24 semaines de l'étude. Il y a eu 2 décès dans chaque groupe de traitement, les causes de décès ont été : sepsis, infarctus du myocarde, sepsis avec méningite, choc septique précédé d'un abcès du scrotum, d'une nécrose cutanée, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une insuffisance cardiaque congestive.

Dans l'étude ACT-STAR¹¹

Au cours des 24 semaines de l'étude, la proportion de patients ayant :

- eu au moins un EI, a été de 80,8% dans le groupe TCZ 4/8 mg/kg +DMARD, 81,1% dans le groupe TCZ 8 mg/kg + DMARD, 82,6% dans le groupe TCZ 8 mg/kg en monothérapie;
- arrêté le traitement pour EI, a été de 8,8% dans le groupe TCZ 4/8 mg/kg + DMARD, 5% dans le groupe TCZ 8 mg/kg + DMARD, 6,5% dans le groupe TCZ en monothérapie;
- eu un EI grave, a été de 8% dans le groupe TCZ 4/8 mg/kg + DMARD, 8,4% dans le groupe TCZ 8 mg/kg + DMARD, 5,8% dans le groupe TCZ en monothérapie.

Les EI graves ont été les pneumonies (1%) et les cellulites (0,9%).

Deux patients traités par TCZ 4 mg/kg sont décédés.

Etude ACT-SURE¹²

Sur les 1681 patients inclus, 976 étaient naïfs d'anti-TNF, 298 avaient été traités par anti-TNF (suivi d'un sevrage) et 407 avaient récemment été traités par anti-TNF. L'incidence des EI a été de 74,4% chez les naïfs d'anti-TNF, de 80,2% chez les patients précédemment traités par anti-TNF et 82,6% chez ceux ayant récemment été traités par anti-TNF (incidence globale de 77,4%).

Le nombre d'arrêts prématurés du TCZ a été de 215 patients (12,8%) dont 86 patients pour EI incluant 4 décès (sepsis, mort subite, arrêt cardiaque, dissection aortique). Trois décès sont survenus dans le groupe des naïfs d'anti-TNF et 1 chez ceux l'ayant reçu récemment. Les réactions à la perfusion ont été rapportées chez 6,7% des patients.

Méta-analyse des études japonaises

L'incidence des EI a été de 465,1 pour 100 patient-année (10176 EI chez 596 des 601 patients traités par TCZ). Les EI les plus fréquents ont été les « infections et infestations » (129,2 pour 100 patient-année). Les infections sévères les plus fréquentes ont été les pneumonies, le zona et les cellulites. Au total, 133 réactions à la perfusion ont été observées chez 93 patients (15,5%). Des cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactiques sont survenus chez 3 patients.

Des perforations gastro-intestinales sont survenues chez 5 patients, dont 3 pour lesquelles une relation au traitement n'a pu être exclue. Des cas d'affections malignes ont été rapportés chez 19 patients (3,2% ; 0,8 pour 100 patients-année).

Issues des données de pharmacovigilance

Les données mondiales de pharmacovigilance fournies par le laboratoire proviennent des 3 derniers PSUR semestriels couvrant les périodes du 11 avril 2011 au 10 octobre 2012. Sur chacune des 3 périodes de 6 mois (du 11 avril 2011 au 10 octobre 2011, du 11 octobre 2011 au 10 avril 2012 et du 11 avril 2012 au 10 octobre 2012), il a été rapporté au laboratoire dans le monde respectivement :

- 2084 effets indésirables, dont 1217 effets indésirables graves,
- 2419 effets indésirables, dont 1726 effets indésirables graves,
- 3633 effets indésirables, dont 2393 effets indésirables graves,

¹¹ Weinblatt ME. et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: Twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65 :362-371

¹² Bykerk VP. et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARD and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 :1950-1954.

Les infections et infestations représentaient l'EI le plus fréquent 20,5% et 21,3% des effets indésirables et entre 26,2 % et 29,4 % des effets indésirables graves. Les troubles généraux et anomalies au site d'administration représentaient entre 10,6% et 11,9 % des effets indésirables et entre 7,7% et 8,1% des effets indésirables graves. Les affections gastro-intestinales représentaient entre 9,2% et 9,5% des effets indésirables et entre 8,0% et 8,8% des effets indésirables graves.

Sur chacune des 3 périodes de 6 mois du 11 avril 2011 au 10 octobre 2011, du 11 octobre 2011 au 10 avril 2012 et du 11 avril 2012 au 10 octobre 2012, il a été rapporté au laboratoire dans le monde respectivement :

- 51 cas fatals soit un taux de notification de 0,14 %,
- 59 cas fatals soit un taux de notification de 0,15 %,
- 110 cas fatals soit un taux de notification de 0,24 %.

La distribution de ces cas fatals par systèmes-organes (SOC) est comparable d'une période sur l'autre avec essentiellement les SOC suivants : troubles généraux et anomalies au site d'administration (65 cas), Infections et infestations (48 cas), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (25 cas), Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (excluant kystes et polypes) (23 cas).

Le RCP de TCZ a été modifié le 25 mai 2012 pour rajouter une précaution d'emploi chez les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle. La rubrique effets indésirables a été modifiée pour ajouter la mention suivante : « une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation. »

En date du 22 novembre 2012, un renforcement des mises en gardes en cas de symptômes évocateurs d'une tuberculose a été intégré à la section 4.4 du RCP. En date du 13 décembre 2012, les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude ADACTA ont été intégrés à la section 5.1 du RCP.

En France, durant la période de 18 mois du 11 avril 2011 au 10 octobre 2012, un total de 852 effets indésirables dont 371 effets indésirables graves ont été rapportés. Le nombre estimé de patients traités par ROACTEMRA était de 4433, soit un taux de notification de 8,9 cas pour 100 patients exposés. Les EI les plus fréquents étaient les « infections et infestations », représentant 21,2% des effets indésirables et 21% des effets indésirables graves, les « affections gastro-intestinales » (représentant 12,3% des effets indésirables et 11,9% des effets indésirables graves), les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » représentant 9,9 % des effets indésirables et 8,6% des effets indésirables graves, les « affections hématologiques et du système lymphatique » représentant 8,5% des effets indésirables et 9,7% des effets indésirables graves et les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » représentant 7,9% des effets indésirables et 7,3 % des effets indésirables graves. Cinq décès et 5 cas de grossesse mère exposée et 1 cas de père exposé ont été rapportés. Treize cas de « réaction anaphylactique/hypersensibilité » ont été rapportés.

Au total, les effets indésirables rapportés en France sont cohérents par rapport à ceux rapportés dans le reste du monde, en termes de SOC les plus fréquemment concernés par des effets indésirables.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

L'étude de post-inscription REGATE répondant à la demande de la Commission de 2009 est en cours (Promoteur = Société Française de Rhumatologie). Les inclusions des patients se sont achevées en avril 2013.

Les données issues d'études de marché en 2012 (panel A+A), transmises par le laboratoire permettent de disposer d'informations sur l'utilisation de ROACTEMRA en monothérapie. Selon ces sources, les patients traités par ROACTEMRA étaient :

- à 75% des femmes
- 39% des patients étaient traités en monothérapie,

- 56% des patients étaient traités par TCZ + MTX,
- 5% des patients étaient traités par TCZ + DMARD autre que MTX,
- chez les patients en échec des DMARD : 51% étaient traités en monothérapie,
- chez les patients en échec d'au moins un anti-TNF : 36% étaient traités en monothérapie.

Caractéristiques des patients traités en monothérapie :

- l'âge moyen des patients était de 54,2 ans,
- le poids moyen des patients était de 69,1 kg,
- la posologie moyenne de TCZ était de 7,7 mg/kg,
- 93,3% des patients étaient traités par TCZ 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

09.4 Résumé & discussion

Etude ADACTA

L'étude ADACTA, chez 326 patients atteints de PR active, modérée à sévère, en échec du MTX (réponse inadéquate, intolérance, poursuite du traitement inappropriée), a montré la supériorité du tocilizumab (TCZ) en monothérapie par rapport à l'adalimumab (ADA) en monothérapie sur la variation moyenne du score DAS28 à 24 semaines (critère principal) : -3,3 vs -1,8 soit une différence de -1,5 (IC 95% [-1,8 ; -1,1]), $p < 0,0001$.

Lors des évaluations précédentes, en l'absence d'études cliniques ayant comparé ROACTEMRA directement aux autres biothérapies notamment aux anti-TNF et compte tenu des incertitudes sur sa tolérance en vie réelle et à long terme (liées notamment aux réactions à la perfusion), la Commission avait eu des difficultés à définir sa place dans le cadre d'une stratégie optimale de prise en charge de la PR en particulier par rapport aux anti-TNF.

Cette étude montre que ROACTEMRA apporte une amélioration mineure en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab lorsqu'une monothérapie est envisagée chez des patients en échec du MTX (contre-indication, intolérance, poursuite du traitement inappropriée). En revanche, sa place par rapport aux autres anti-TNF ne peut toujours pas être définie en l'absence de comparaison directe.

L'étude AMBITION (déjà évaluée par la commission), réalisée chez des patients qui n'étaient pas en échec du MTX (naïfs de MTX ou sans MTX depuis les 6 mois précédant la randomisation et n'ayant pas arrêté un traitement par MTX pour cause d'intolérance ou manque d'efficacité), la non-infériorité puis la supériorité (analyse de supériorité planifiée) du TCZ (8 mg/kg) en monothérapie a été démontrée par rapport au MTX en termes de pourcentage de réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) : 69,9% vs 52,5%, $p < 0,0001$.

L'étude ACT-RAY, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, le TCZ en monothérapie n'a pas été statistiquement différent du TCZ associé au MTX sur le taux de rémission DAS28 à 24 semaines $< 2,6$: 34,8% versus 40,4%, $p = \text{NS}$.

Une méta-analyse d'études japonaises chez 601 patients en échec des DMARD et traités par TCZ en monothérapie pendant une durée médiane de 3,8 ans est en faveur de l'efficacité du TCZ en monothérapie à 5 ans (réponse ACR 20 de 91,3%, rémission DAS28 $< 2,6$ de 59,7%).

Dans l'étude ADACTA, l'incidence des EI était similaire avec TCZ et adalimumab pour l'ensemble des EI (82% vs 83%), et pour les EI graves : (12% vs 10%). Les infections ont été plus fréquentes avec TCZ qu'avec adalimumab (70% vs 65%), mais l'incidence des infections graves a été similaire (3,1% dans chaque groupe).

Les données de tolérance fournies sont cohérentes avec celles attendues selon le RCP du tocilizumab. Les EI les plus fréquents ont été les infections.

09.5 Programme d'études

L'étude REGATE qui fait suite à la demande de la Commission de disposer de données post-inscription est en cours.

Des études sont en cours dans le cadre de l'obtention d'une AMM dans l'AJI polyarticulaire et dans la PR précoce (AMM prévue en mars 2014). Une nouvelle forme sous-cutanée est en cours de développement (AMM prévue en février 2014).

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

ROACTEMRA (tocilizumab) selon son libellé d'AMM, peut être utilisé au même stade de la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère que les anti-TNF c'est-à-dire en échec (réponse inadéquate ou intolérance) à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF. Il peut être utilisé en monothérapie et en association au méthotrexate.

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-TNF.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de fond.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est important
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ 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, scoliose graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD¹³. En termes de santé publique, le fardeau 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 les anti-TNF et autres biothérapies, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Les résultats de l'étude ADACTA ont démontré la supériorité de ROACTEMRA en monothérapie par rapport à l'adalimumab en monothérapie. En conséquence, un impact supplémentaire faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité ROACTEMRA en monothérapie.

Il n'est pas attendu d'impact particulier de la monothérapie sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ROACTEMRA dans la sous-population susceptible d'être traitée en monothérapie.

- ▀ ROACTEMRA est un traitement de deuxième intention ou plus chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en échec d'un traitement antérieur par le méthotrexate ou par au moins un anti-TNF et chez qui un traitement par une biothérapie en monothérapie est envisagé (intolérance ou contre-indication au MTX).

¹³ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie en monothérapie.

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 « 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 incluant le MTX ou un anti-TNF » et à la posologie de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie, compte tenu de sa supériorité par rapport à l'adalimumab en monothérapie, la Commission de la transparence considère que la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) apporte en monothérapie une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'adalimumab en termes d'efficacité.

011.3 Population cible

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible de ROACTEMRA est constituée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond classiques et par ceux qui sont en échec d'un ou plusieurs anti-TNF.

Les patients susceptibles d'être traités par ROACTEMRA en monothérapie constituent une sous-population de cette population cible précédemment évaluée par la Commission.

Sous-population de patients en échec aux traitements de fond classiques incluant le méthotrexate

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Sarau¹⁴), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 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. Compte tenu de l'ancienneté de la donnée épidémiologique source, cette estimation est vraisemblablement sous-estimée si on considère le nombre actuel de patients pris en charge dans le cadre d'une ALD pour PR grave évolutive.

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 2011¹⁵. 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 atteints de PR grave évolutive en France en 2013.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert), soit une population comprise entre 19 500 et 26 000 patients.

¹⁴ Guillemin F, Sarau A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

¹⁵ Site ameli

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.

Sous-population de patients en échec aux anti-TNF

En partant des données précédentes, 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 6000 à 8 000 patients.

Chez ces patients, les options thérapeutiques sont le recours à un deuxième anti-TNF ou à une biothérapie ne ciblant pas le TNF par abatacept, rituximab ou tocilizumab. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement par tocilizumab à ce stade de la maladie. A noter que les patients ayant reçu du tocilizumab en 2^{ème} intention ne peuvent plus le recevoir en 3^{ème} intention.

La population de patients en échec aux anti-TNF et susceptible d'être traitée par tocilizumab est donc comprise entre 6000 et 8 000 patients.

Conclusion

Sur la base de ces données, la population cible de ROACTEMRA en monothérapie est incluse dans la population cible totale de ROACTEMRA qui est estimée entre :

- **19 500 à 26 000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un DMARD, y compris le MTX ;**
- **6000 à 8000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.**