

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016*tocilizumab***ROACTEMRA 162 mg/0,9 mL, solution pour injection en seringue
préremplie (SC)**

B/4 (CIP : 34009 278 248 4 5)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L04AC07 (immunosuppresseur, Inhibiteur de l'interleukine 6)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données de tolérance
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« ROACTEMRA, en injection sous-cutanée, est indiqué « 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.</p> <p>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.»</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/04/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Classification ATC	Année L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 tocilizumab

02 CONTEXTE

Le 23 juillet 2014, la forme sous-cutanée (SC) dosée à 162 mg de tocilizumab (ROACTEMRA) a obtenu un avis favorable de la Commission à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités (SMR important et absence d'ASMR par rapport à ROACTEMRA 20 mg/mL en perfusion intraveineuse).

A l'occasion de la réévaluation d'une spécialité à base d'abatacept ayant la même voie d'administration sous-cutanée et la même indication que ROACTEMRA 162 mg/ 0,9 mL, la Commission a émis le souhait dans son courrier du 26 mai 2015 de disposer de données relatives à la tolérance de cette nouvelle forme en administration sous-cutanée, issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion des risques.

Ces données font l'objet de la présente évaluation.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP.

05 ANALYSE DES DONNEES DE TOLERANCE DISPONIBLES

En réponse au souhait de la Commission de disposer de données de tolérance actualisées, le laboratoire a transmis :

- les données de pharmacovigilance portant sur les nouveaux cas survenus dans l'Union Européenne et 18 autres pays, avec une analyse des données pour la France ;
- les données de suivi à long terme de deux études précédemment évaluées par la Commission¹ : les études BREVACTA² (NA25220) et SUMMACTA³ (WA22762) ;
- le plan de gestion des risques.

05.1 Données de pharmacovigilance

L'analyse des données de pharmacovigilance porte sur les nouveaux cas de pharmacovigilance survenus dans l'Union Européenne et 18 autres pays⁴ (entre mai 2013 et juillet 2015), et spécifiquement en France (entre le 4 mai et le 31 octobre 2015) avec tocilizumab lorsque la voie d'administration était précisée comme étant par voie sous-cutanée⁵.

Données internationales

L'estimation du nombre de patients exposés au tocilizumab SC dans le monde serait de 34 413 au 10 avril 2015. Au cours de cette période, 1 844 cas médicalement confirmés ont été rapportés, dont 594 cas graves (32,2 %) incluant 31 cas d'évolution fatale (1,7 %). Le nombre total d'événements indésirables rapportés a été au total de 5 177 (dont 696 graves).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- une arthralgie pour 7,1 % des patients, une arthrite rhumatoïde pour 5 % et une douleur aux extrémités ou un gonflement des articulations pour 3 à 3,5 % des patients ;
- une rhinopharyngite pour près de 6 % des patients, une pneumonie pour 3 % d'entre eux et un zona ou une sinusite pour environ 2 % ;
- une douleur, une fatigue ou une réaction au site d'injection, chacun rapporté par environ 5 % des patients.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : une pneumonie (7 % des patients avec événement indésirable grave), une cellulite pour près de 2 % des patients, une réaction au site d'injection et une défaillance multiviscérale pour environ 1 % des patients.

Une exposition au ROACTEMRA a été rapportée au cours de la grossesse chez 25 femmes parmi lesquelles cinq ont eu un événement indésirable (grossesse ectopique, avortement spontané, bébé de petit poids de naissance, naissance prématurée, accouchement prématuré avec césarienne).

Parmi les 31 décès, 12 ont été liés à un événement indésirable infectieux, 6 à un événement indésirable de la classification des « troubles généraux et anomalies du site d'administration » et 5 à une « affection respiratoire thoracique ou médiastinale ».

Données françaises

¹ Avis du 23 juillet 2014 de la Commission de la transparence pour l'inscription de ROACTEMRA SC.

² Kivitz A *et al.* Subcutaneous Tocilizumab vs Placebo in Combination With Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 Jun 18. doi: 10.1002/acr.22384. [Epub ahead of print].

³ Burmester GR *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:69-74.

⁴ 18 autres pays dont les Etats-Unis, le Canada, la Suisse, la Nouvelle Zélande, le Japon, la Corée du Sud et Taiwan.

⁵ Sont exclus de cette analyse les cas enregistrés au cours d'essais cliniques interventionnels et les cas non médicalement confirmés.

Entre le 4 mai et le 31 octobre 2015, 60 cas ont été rapportés en France suite à l'exposition à ROACTEMRA SC dont 8 cas étaient graves. Au total, 101 événements indésirables ont été rapportés dont 9 graves.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- médicament inefficace (15 %), réactions au site d'injection (12 %) ;
- une rhinite, un rash pustuleux (2 % chacun) ;
- un prurit (2 %).

Aucun cas d'utilisation au cours de la grossesse ou de décès n'a été rapporté.

05.2 Données issues des essais cliniques BREVACTA et SUMMACTA

Les études BREVACTA et SUMMACTA sont deux études de phase III randomisées, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de :

- ROACTEMRA SC 1 fois/semaine *versus* ROACTEMRA IV 1 fois/4 semaines en association à un traitement de fond conventionnel (DMARD) à dose stable (étude de non-infériorité, SUMMACTA),
- ROACTEMRA SC 1 fois/2 semaines ⁶ *versus* placebo, en association à un DMARD à dose stable (étude de supériorité, BREVACTA).

Les patients inclus avaient une polyarthrite rhumatoïde active en échec d'un traitement de fond conventionnel ou un anti-TNF.

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées de façon comparative sur une période de 24 semaines en double aveugle puis sur une période de suivi en ouvert de 72 semaines, après nouvelle randomisation.

Ces études ont fait l'objet d'un examen par la Commission lors de la demande d'inscription de ROACTEMRA SC (avis de la Commission du 23 juillet 2014).

Rappel des conclusions de la Commission sur les données de tolérance

Les données de tolérance précédemment évaluées par la Commission correspondaient aux données de 24 semaines d'exposition en aveugle. Des données supplémentaires à l'issue d'une période de suivi de 25 semaines en ouvert avaient été fournies pour l'étude SUMMACTA. Au total, 1 465 patients ont reçu du tocilizumab SC.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

« L'analyse des données de tolérance du tocilizumab par voie sous-cutanée n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance. Les événements indésirables observés sont cohérents avec ceux observés avec la voie IV.

Les EI les plus fréquents ont été : des infections des voies aériennes supérieures et des voies urinaires, des nausées, une augmentation du taux des transaminases hépatiques et des réactions locales au site d'injection. Le risque de survenue d'une dyslipidémie a été comparable entre le groupe tocilizumab SC et le groupe tocilizumab IV. »

Nouvelles données de suivi à long terme

• Dans l'étude SUMMACTA, 75 % des 1 262 patients inclus ont terminé la phase de suivi (voir Tableau 1). La durée médiane d'exposition a été de 1,7 an pour les patients ayant été traités par tocilizumab SC au cours des deux phases de l'étude (n=524) et de 1,4 an pour les patients ayant également été traités par tocilizumab IV durant toute l'étude (n=377).

Il est à noter que 10 patients sont décédés dont neuf durant la phase de suivi ; aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.

Tableau 1. Répartition des patients au cours de l'étude SUMMACTA

⁶ Schéma posologique recommandé en cas d'anomalies biologiques (augmentation des transaminases ou diminution du nombre de neutrophiles ou de plaquettes).

Phases de l'étude	Nombre de patients par groupe de traitement			
Total de patients inclus dans l'étude	1 262			
Patients inclus pour la 1 ^{ère} phase de 24 semaines (1 ^{ère} randomisation)	Tocilizumab SC + DMARD		Tocilizumab IV + DMARD	
	631		631	
Patients ayant terminé la 1 ^{ère} phase	572		564	
Patients inclus dans la phase de suivi de 72 semaines (2 ^{ème} randomisation)	Toci. SC + DMARD	Toci. IV + DMARD	Toci. SC + DMARD	Toci. IV + DMARD
	524	48	186	377
Patients ayant terminé la 2 ^{ème} phase	445	40	160	311

• Dans l'étude BREVACTA, 61 % des 656 patients inclus ont terminé la phase de suivi (voir Tableau 2). Neuf patients sont décédés dont cinq durant la phase de suivi ; deux de ces cinq décès ont été considérés comme liés au traitement (infarctus du myocarde et fièvre d'origine inconnue).

Tableau 2. Répartition des patients au cours de l'étude BREVACTA

Phases de l'étude	Nombre de patients par groupe de traitement			
Total de patients inclus dans l'étude	656			
Patients inclus pour la 1 ^{ère} phase de 24 semaines (1 ^{ère} randomisation)	Tocilizumab SC SPR* + DMARD		Placebo + DMARD	
	437		219	
Patients ayant terminé la 1 ^{ère} phase	338		119	
Patients inclus dans la phase de suivi de 72 semaines (2 ^{ème} randomisation)	Toci. SC SPR* + DMARD	Toci. SC AI* + DMARD	Toci. SC SPR* + DMARD	Toci. SC AI* + DMARD
	170	168	60	59
Patients ayant terminé la 2 ^{ème} phase	143	152	51	57

* SPR : seringue préremplie, AI : autoinjecteur

• Les données de tolérance recueillies suggèrent une similarité avec le profil de tolérance connu à partir des données disponibles sur 24 semaines. Aucun nouveau signal n'a été identifié sur la base de ces données. Le pourcentage important d'arrêts de l'étude ainsi que le schéma d'étude et les analyses fournies rendent toutefois difficile l'appréciation de l'exposition au tocilizumab SC en seringue préremplie à long terme.

05.3 Données issues du PGR

ROACTEMRA dispose d'un plan de gestion des risques européen commun à la formulation sous-cutanée et intraveineuse. Le profil de tolérance du tocilizumab tel qu'établi dans ce PGR, est identique pour les 2 formulations du tocilizumab dans l'indication polyarthrite rhumatoïde :

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

05.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la Commission le 23 juillet 2014, le RCP n'a pas été modifié.

05.5 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), ROACTEMRA SC en seringue préremplie a fait l'objet de 1 181 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 anticorps monoclonaux et les protéines de fusion du récepteur solubles, 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 anticorps monoclonaux ou protéines de fusion du récepteur solubles, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'inflximab (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.
- l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA) : l'abatacept et le tocilizumab ont l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX et aussi en cas d'échec d'au moins un anti-TNF. Le rituximab quant à lui n'a l'AMM qu'en cas d'échec à au moins un anti-TNF.
- 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.

Place de ROACTEMRA SC dans la stratégie thérapeutique

ROACTEMRA en voie SC a la même place que ROACTEMRA en voie IV, à savoir, dans la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère 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.

Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec les anticorps monoclonaux ou les protéines de fusion du récepteur solubles, la Commission de la transparence considère que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission considère que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations et donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.