



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

09 septembre 2009

ROACTEMRA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 4 ml : Code CIP 574 643.1

Boîte de 1 flacon de 10 ml : Code CIP 574 644.8

Boîte de 1 flacon de 20 ml : Code CIP 574 645.4

Laboratoire ROCHE

tocilizumab

Code ATC : L04AC07

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 16 janvier 2009 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tocilizumab

1.2. Originalité

Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. C'est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique ayant pour cible l'interleukine-6, indiqué dans le traitement de la PR.

1.3. Indications

« ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs)* ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée ».

1.4. Posologie

« La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines, elle ne doit pas être inférieure à 480 mg. Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques.

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques

•Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de RoActemra à 4 mg/kg ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique
> 3 à 5 x LSN (confirmée par des dosages répétés)	Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN Lorsque les transaminases atteignent des valeurs < 3 x LSN, réinstaurer le traitement par RoActemra à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par RoActemra
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra

*On attribue généralement le terme traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie notamment la progression radiographique des dommages structuraux. Les anglo-saxons utilisent le terme « DMARD » Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Les traitements de fond dits classiques (TFC) par opposition aux biothérapies (anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab...) incluent le MTX (traitement de fond classique de référence dans la PR), le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la D-pénicillamine et la tiopronine.

•Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /l)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /l, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra

•Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ l)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra

Populations spéciales

Enfants : ROACTEMRA ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique : ROACTEMRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.»

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs
 L04 : Immunosuppresseurs
 L04A : Immunosuppresseurs
 L04AC : Inhibiteurs de l'interleukine
 L04AC07 : tocilizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Le tocilizumab est le premier représentant d'une nouvelle classe de biothérapies ayant pour cible l'interleukine-6 indiqué dans la PR.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

PR avec réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond classiques (TFC)¹

- en association au MTX :
 - o Anti-TNF alpha : HUMIRA - adalimumab, ENBREL - étanercept, REMICADE-infliximab.
 - o Antagoniste du récepteur de l'interleukine -1 : KINERET – anakinra
- en monothérapie :
 - o Anti-TNF alpha : HUMIRA - adalimumab, ENBREL – étanercept.

PR avec réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs anti-TNF

- en association au MTX :
 - o MABTHERA – rituximab (uniquement PR sévère)
 - o ORENCIA – abatacept
- en monothérapie : Néant.

Tableau 1. Comparaison du libellé d'indication de ROACTEMRA à celui des autres biothérapies

Spécialités	Indications AMM
ROACTEMRA (tocilizumab) Anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6	PR modérée à sévère : - <u>en association au MTX</u> <ul style="list-style-type: none"> • échec d'au moins un TFC ou • échec d'au moins 1 anti-TNF - <u>en monothérapie en cas d'intolérance ou de réponse inadaptée au MTX</u> <ul style="list-style-type: none"> • échec d'au moins un TFC ou • échec d'au moins 1 anti-TNF
ORENCIA (abatacept) Inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T	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 au moins 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.
MABTHERA (rituximab) Anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B	MabThera en association au MTX est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 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

<p>ENBREL (etanercept)</p> <p>Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF)</p>	<p>Enbrel en association au méthotrexate 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 méthotrexate (sauf contre-indication).</p> <p>Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate 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 méthotrexate.</p> <p>Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>
<p>REMICADE (infliximab)</p> <p>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</p>	<p>Remicade, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour : la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond anti-rhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée. les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>
<p>HUMIRA (adalimumab)</p> <p>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</p>	<p>HUMIRA en association au méthotrexate est indiqué pour :</p> <p>le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.</p> <p>le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.</p> <p>HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p> <p>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.</p>
<p>KINERET (anakinra)</p> <p>Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1</p>	<p>KINERET est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</p>

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni cinq études cliniques contrôlées, randomisées, double aveugle, ayant évalué l'efficacité du tocilizumab (TCZ) - ROACTEMRA pour le soulagement des signes et des symptômes de la PR.

Un total de 4211 patients âgés d'au moins 18 ans, ayant une PR active diagnostiquée selon les critères ACR² et avec au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées a été inclus dans ces études.

Les patients inclus :

- avaient eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond classique (TFC) dans les études OPTION³, TOWARD⁴, LITHE⁵,
- avaient eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (étude RADIATE⁶),
- n'avaient pas reçu de traitement par MTX dans les 6 mois précédant la randomisation et ne devaient pas avoir arrêté un traitement par MTX pour cause d'intolérance ou manque d'efficacité * - étude AMBITION⁷.

La méthodologie de ces cinq études est décrite dans le tableau 2 ci-après.

² 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.

³ S Smolen et al. Effect of interleukin-6-receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987-997.

⁴ Genovese MC. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis rheum* 2008;58;(10):2968-2980.

⁵ non publiée disponible uniquement sous forme d'abstract

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

⁷ Stones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2009

Tableau 2. Synthèse des 5 études de phase III ayant évalué l'efficacité de ROACTEMRA dans la PR

Etude	Type d'étude	Patients N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères principal d'évaluation
OPTION WA 17822	contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle	623	Patients avec PR active modérée à sévère depuis au moins 6 mois traités par MTX à dose stable pendant au moins 8 semaines et qui ont eu une réponse inadéquate au MTX	En association au MTX (par voie orale ou parentérale, 10 à 25 mg x1/sem) : - TCZ 8 mg/kg + MTX - n= 205 - TCZ 4 mg/kg + MTX - n= 214 - Placebo+ MTX - n= 204	ACR 20 à S24
LITHE WA 17823	contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle	1196		En association au MTX (10 à 25 mg x1/sem) : TCZ 8 mg/kg + MTX - n= 401 TCZ 4 mg/kg + MTX - n= 401 Placebo+ MTX -n= 394	ACR 20 à S24 Evaluation radiographique à S52 et à S104 Fonction physique à S52 à S104
TOWARD WA 18063	contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle	1220	Patients avec PR active modérée à sévère depuis au moins 6 mois traités par TFC* à dose stable pendant au moins 8 semaines et qui ont eu une réponse inadéquate aux TFC	En association à un TFC* (dose stable) TCZ 8 mg/kg + TFC - n= 805 Placebo + TFC -n= 415 TFC reçus : MTX : 73,6 à 76%, chloroquine : 19,9 à 20,5%, Sulfasalazine : 13,2 à 14%, Leflunomide : 12 à 15,7%, sels d'or : 0,2 à 0,7%, azathioprine 2,2%	ACR 20 à S24
RADIATE WA 18062	contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle	499	Patients avec PR active modérée à sévère depuis au moins 6 mois traités par MTX à dose stable pendant au moins 8 semaines qui ont eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF.	En association au MTX (10 à 25 mg x1/sem) : TCZ 8 mg/kg + MTX (n =175) TCZ 4 mg/kg + MTX (n =163) Placebo+ MTX (n =160)	ACR 20 à S24
AMBITION WA 17824	Etude de non infériorité contrôlée vs MTX randomisée double aveugle	673	Patients avec PR active modérée à sévère depuis au moins 3 mois 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	En monothérapie : - TCZ 8 mg/kg + placebo - MTX (dose de 7,5 mg à 15 mg/semaine puis 20 mg/semaine selon le choix du clinicien) + placebo	ACR20 à S24

*Il s'agit des traitements de fond classiques incluant méthotrexate (MTX), sulfasalazine, léflunomide, chloroquine/hydroxychloroquine, sels d'or...
TCZ : tocilizumab

Résultats : (Analyse en ITT)

3.1.1. Efficacité du tocilizumab en association à un traitement de fond classique

- **Chez les patients n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond classique (études OPTION, LITHE et TOWARD)**

➤ Caractéristiques des patients inclus dans les trois études.

Les caractéristiques initiales des patients ont été comparables dans les trois études. L'âge moyen était d'environ 52 ans, le poids moyen 72 kg, l'ancienneté moyenne de la PR de 7 à 10 ans. Les patients avaient une PR très active (DAS 28 moyen⁸ de l'ordre de 7), avec en moyenne 30 articulations douloureuses, 19 articulations gonflées et un indice de handicap HAQ⁹ moyen d'environ 1,5. Les traitements de fond antérieurs sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3. Antécédents de traitement de fond de la PR à l'inclusion dans les études OPTION, LITHE et TOWARD - patients n'ayant pas répondu à au moins un TFC

	OPTION			LITHE			TOWARD	
	TCZ 8 mg/kg +MTX	TCZ 4 mg/kg +MTX	Pbo +MTX	TCZ 8 mg/kg +MTX	TCZ 4mg/kg +MTX	Pbo +MTX	TCZ 8 mg/kg +TFC	Pbo +TFC
MTX (%)	100	100	99	100	99,7	100	76	73,6
Dose de MTX moy en mg/sem	14,5	14,7	14,8	15,4	14,9	14,9	14,7	14,9
TFC autre que le MTX (%)	74,8*	77,8*	77*	75,4	78,4	71,2	65,3	67,9
Anti-TNF (%)	5	10	9	10,8	11,8	11,5	17,3	14,7

TFC : traitement de fond classique

* correspondent aux antécédents de TFC autre que le MTX/anti-TNF dans le rapport clinique.

➤ Résultats sur le critère principal :

Dans chacune des trois études, le taux de réponse ACR 20¹⁰ a été statistiquement plus important sous TCZ administré aux doses de 4 et 8 mg/kg toutes les 4 semaines en association à un traitement de fond classique que sous traitement de fond classique seul cf. Tableau 4 ci-après.

⁸ Le score DAS 28 (Disease activity score) est un score validé de mesure d'activité de la PR. Il se calcule sur 28 articulations et prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites et l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient et la vitesse de sédimentation-VS ou la C Reactive Protein- CRP. La maladie est très active si le score est supérieur à 5,1 et inactive si le score est inférieur à 2,6. Par ailleurs, il est utilisé comme critère de rémission clinique ; la PR est considérée en rémission lorsque le DAS28 < 2,6.

⁹ Health Assessment Questionnaire, évalue l'incapacité fonctionnelle, HAQ >2 = handicap sévère, HAQ <1 = handicap peu important, réduction du HAQ ≥ 0,22 = réponse cliniquement significative. Il s'agit d'un questionnaire à remplir par le patient.

¹⁰ 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 EVA,
- indice de handicap

Tableau 4. Proportion de patients ayant atteints une réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) dans les études OPTION, LITHE et TOWARD

	TCZ 8 mg/kg + TFC	TCZ 4 mg/kg*+ TFC	Placebo + TFC
OPTION	58,5%**	47,90%**	26,50%
LITHE	56,30%**	50,60%**	27 %
TOWARD***	60,8%**	—	24,5 %

*le dosage recommandé par l'AMM est de 8 mg/kg

**p<0,0001 vs placebo + TFC. TFC = traitement de fond classique de la PR.

*** dans l'étude TOWARD, le TCZ a été étudié en association au MTX (73 à 76%) ou à un TFC autre que le MTX ; l'objectif de cette étude était d'obtenir l'indication « en association aux DMARDs » mais l'EMA n'a pas accordée l'indication en raison d'un effectif faible traité par un DMARD autre que le MTX.

➤ Autre critère principal dans l'étude LITHE – score total de Sharp modifié par Genant¹¹

L'effet du TCZ 8 mg/kg en association au MTX sur le ralentissement de la destruction articulaire a également été évalué comme critère principal dans l'étude LITHE, à l'aide du score total de Sharp-Genant à 52 semaines. La progression radiographique a été statistiquement inférieure dans les groupes traités par TCZ 8 mg/kg + MTX à celle du groupe traité par placebo + MTX, p<0,0001.

Tableau 5. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude LITHE

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX (+TCZ à partir de la semaine 24) N = 393
Score total de Sharp modifié par Genant	0,29 *	1,13
Score d'érosion	0,17 *	0,71
Score de pincement articulaire	0,12 **	0,42

* p ≤ 0,0001

** p < 0,005

➤ Résultats sur les critères secondaires

Le TCZ 8 mg/kg en association à un TFC a également été supérieur au TFC seul sur les critères secondaires dans chacune des trois études cf. tableau 6.

Tableau 6. Résultats sur les critères secondaires des études OPTION, LITHE et TOWARD

	OPTION		LITHE		TOWARD	
	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + TFC	Placebo + TFC
	N= 205	N=204	N=398	N=393	N=803	N=413
ACR 50	44 % *	11 %	32 % *	10 %	38 % *	9 %
ACR 70	22 % *	2 %	13 % *	2 %	21 % *	3 %
Remission (DAS28<2,6)	28% *	1%	33% *	4%	30% *	3%

*p<0,0001. TFC = traitements de fond classiques incluant MTX, sulfasalazine, léflunomide, chloroquine/hydroxychloroquine, sels d'or..., MTX : méthotrexate

¹¹ 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.

- **Chez les patients n'ayant pas répondu à au moins un anti-TNF (étude RADIATE)**

➤ Caractéristiques des patients cf. tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude RADIATE

Caractéristiques à l'inclusion	TCZ 8 mg/kg + MTX N=175	TCZ4 mg/kg + MTX N=163	Placebo + MTX N=160
Age (Moyenne en années)	53,9	50,9	53,4
Poids (Moyenne en kg)	74,3	76,4	75,4
Ancienneté de la PR (moyenne en années)	12,59	10,98	11,36
Antécédents de traitement par MTX (%)	100	100	100
Dose moyenne de MTX en mg/sem	15,7	16,2	16,5
Antécédents de TFC autre que MTX (%)	81,7	81,6	83,8
Antécédents de traitement anti-TNF (%)	100	99,4	100
Nb d'anti-TNF antérieurs (n,%)			
1	85 (50%)	75 (47%)	67 (42%)
2	55 (32%)	66 (41%)	69 (44%)
3 ou plus	30 (18%)	20 (12%)	22 (14%)
FR positif Nb (%)	134 (79%)	117 (73%)	118 (75%)
DAS28 (score moyen)	6,80	6,78	6,80
Nombre d'articulations douloureuses (NAD) (moyenne)	31,7	31,3	30,4
Nombre d'articulations gonflées (NAG) (moyenne)	18,9	19,5	18,9
VS (moyenne en mm/h)	49,1	51,3	54,6
CRP (moyenne en mg/dL)	2,80	3,11	3,70
HAQ (moyenne)	1,7	1,7	1,7

➤ Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de réponse ACR 20 à 24 semaines a été significativement plus important dans les groupes TCZ 8 mg/kg + MTX (50%) et TCZ 4 mg/kg + MTX (30,4%) que dans le groupe placebo +MTX (10,1%), $p < 0,0001$.

La posologie moyenne de MTX dans cette étude a été conforme au RCP, allant de 15,6 à 16,5 mg/semaine au cours des 24 semaines de l'étude.

➤ Résultats sur les critères secondaires

Le TCZ 8 mg/kg + MTX a également été supérieur à MTX + placebo sur les critères secondaires (cf. tableau 8).

Tableau 8. Résultats sur les critères secondaires de l'étude RADIATE (Population ITT)

Critères d'évaluation	TCZ 8 mg/kg + MTX N=170	TCZ 4 mg/kg + MTX N=161	Placebo + MTX N=158
ACR 50 (%)	28,8*	16,8*	3,8
ACR 70 (%)	12,4*	5,0 (p=NS)	1,3
Rémissions (DAS28<2,6) (%)	30,1*	7,6 (p=NS)	1,6

* $p \leq 0,0001$

3.1.2. Efficacité du tocilizumab en monothérapie – étude de non-infériorité au MTX (AMBITION)

Etude AMBITION

Cette étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée, double aveugle, a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du TCZ en monothérapie par rapport à celle du MTX sur la réduction des signes et symptômes de la PR active.

Les patients inclus étaient des adultes atteints de PR depuis plus de 3 mois. Ils ne devaient pas avoir été traités par MTX dans les 6 mois précédant la randomisation et ne devaient pas avoir arrêté un traitement par MTX pour cause d'inefficacité ou d'intolérance.

A l'inclusion (cf. tableau 9), 66% des patients étaient naïfs de MTX, 33% avaient été traités par le MTX. Les patients ont été répartis en 2 groupes et ont reçu soit TCZ 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, soit le MTX oral avec augmentation de dose de 7,5 mg à 20 mg par semaine au cours d'une période de 8 semaines. La dose moyenne de MTX au cours de l'étude a été de 15,5 mg/semaine dans le groupe MTX seul.

Tableau 9. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude AMBITION – population PP

Caractéristiques à l'inclusion	TCZ 8 mg/kg N=265	MTX N=259
Age (moyenne en années))	51,1	50,1
Poids (moyenne en kg)	73,4	72,6
Ancienneté de la PR (moyenne en années)	6,43	6,31
DAS 28 (score moyen)	6,779	6,777
Nombre d'articulations gonflées (NAG) moyen	19,3	18,9
Nombre d'articulations douloureuses (NAD) moyen	32,2	31,1
HAQ (moyenne)	1,6	1,5
Proportion de patients MTX naïfs	176 (66%)	171 (66%)
Antécédents de traitement par TFC excluant le MTX	171 (59,4%)	153 (53,9%)
Antécédents de traitement par anti-TNF	24 (8,3%)	21 (7,4%)

Critère principal : taux de réponse ACR 20 à la semaine 24. L'hypothèse avait été faite que le TCZ serait considéré comme non-inférieur au MTX si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements était supérieure à 0,12, sans justification (analyse PP). Un test de supériorité (analyse en ITT) pouvait être effectué si la non-infériorité était démontrée.

Résultats :

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, $p < 0,0001$.

3.1.3. Résultats d'efficacité du TCZ à plus de 24 semaines

Dans une phase d'extension en aveugle de l'étude LITHE (patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX), les taux de réponse ACR 20 ont été maintenus à 52 semaines : 55,8% sous TCZ + MTX vs 24,7% sous MTX, $p < 0,0001$. Au total 15 patients ont arrêté leur traitement pour cause d'inefficacité dont 12 dans le groupe MTX + placebo.

Trois extensions en ouvert à 5 ans des patients inclus dans les 5 études d'efficacité sont en cours.

3.2. Données comparatives versus les autres biothérapies

Aucune étude n'a comparé directement TCZ aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de la PR. Le laboratoire propose une méta-analyse de comparaison indirecte du TCZ aux autres biothérapies de la PR¹². L'approche utilisée pour cette comparaison indirecte est adaptée au plan méthodologique. Cependant, le faible nombre d'études disponibles chez les patients non répondeurs aux anti-TNF limite le recours à un modèle permettant de tenir compte de l'hétérogénéité inter-étude (modèle à effet aléatoire), or ces modèles sont préférables. Au total, la conclusion des auteurs est acceptable : le TCZ n'est pas significativement supérieur aux autres biothérapies.

3.3. Tolérance

Ont été prises en compte dans l'analyse de la tolérance de ROACTEMRA (tocilizumab – TCZ), les données issues des études cliniques contrôlées et des phases d'extension ainsi que les données issues du registre japonais de surveillance post-commercialisation.

3.3.1 Tolérance dans les essais cliniques

Au total, 3 778 patients ont reçu au moins une dose TCZ à une posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg. Dans les études contrôlées, les arrêts de traitement pour effet indésirable ont été de 3% sous placebo+TFC versus 5% sous TCZ.

Les effets indésirables les plus fréquents sous TCZ (fréquence $\geq 5\%$), ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des transaminases hépatiques ALAT.

Dans la population de tolérance à long terme (études contrôlées et extensions), le taux d'infections graves observées avec TCZ + TFC a été de 3,9 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées ont été les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne.

Dans les études contrôlées, des complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès, ont été rapportées peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) sous TCZ.

Des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion principalement hypertension mais également céphalées et réactions cutanées) chez 6,9 % des patients du groupe TCZ 8 mg/kg + TFC et 5,1 % des patients dans le groupe placebo + TFC.

Environ 24% des patients recevant TCZ dans les études cliniques ont eu des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/l et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL cholestérol $\geq 4,1$ mmol/l. Il est recommandé dans le RCP d'évaluer les paramètres lipidiques 4 à 8 semaines après le début du traitement par TCZ.

Des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times$ LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par TCZ 8 mg/kg en monothérapie par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu TCZ 8 mg/kg + un TFC, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo +TFC.

Des réactions d'hypersensibilité ayant nécessité l'interruption du traitement ont été rapportées chez 13 patients sur 3 778 (soit 0,3 %) traités par TCZ au cours des études cliniques contrôlées et des phases d'extension.

¹² non publiée, réalisée par le REES (réseau d'évaluation en économie de la santé)

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer précisément le risque de cancers lié au TCZ. Des évaluations de tolérance à long terme par l'EMA sont en cours.

Le plan de gestion des risques intègre le suivi des risques identifiés et potentiels :

« Risques identifiés :

- les infections sévères,
- les réactions d'hypersensibilité graves,
- les complications de diverticulite.

Risques potentiels :

- les neutropénies,
- les thrombocytopénies,
- les élévations des transaminases hépatiques,
- les élévations des lipides,
- l'immunogénicité de RoActemra[®],
- les cancers,
- les maladies démyélinisantes,
- effets sur les enzymes hépatiques CYP 450. »

3.3.2 Données complémentaires de tolérance issues du registre japonais de surveillance post-commercialisation - rapport du CHMP du 23 juillet 2009

Le CHMP a analysé 318 cas d'événements indésirables graves rapportés avec le tocilizumab chez 5.426 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, suivis (durée d'exposition 2.668 patients-années) dans le cadre d'un registre japonais de surveillance post-commercialisation. L'analyse de ces données n'a pas été de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables de ce médicament.

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de ROACTEMRA (tocilizumab- TCZ), en association au MTX et en monothérapie dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez des patients ayant eu une réponse inadéquate soit à un traitement de fond classique (TFC) soit à un anti-TNF ont été évaluées dans cinq études cliniques contrôlées, randomisées, double-aveugle ayant inclus 4211 patients.

Chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (trois études), le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) a été plus important dans le groupe traité par TCZ 8 mg/semaine en association à un TFC (59,20%) que dans le groupe placebo + TFC (25,80%), $p < 0,0001$ -analyse combinée des trois études OPTION, LITHE et TOWARD.

Chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux anti-TNF (étude RADIATE), le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) a été plus important dans le groupe traité par tocilizumab 8 mg en association au MTX (50%) que dans le groupe placebo + MTX (10%), $p < 0,0001$.

En monothérapie, chez les patients n'ayant pas reçu de MTX dans les 6 mois précédant la randomisation (66%) et n'ayant pas arrêté le traitement par MTX pour cause d'inefficacité ou d'intolérance, le TCZ a été non-inférieur au MTX pour la réponse ACR 20 (différence de 0,21 IC95 [0,13 ; 0,29]. Sa supériorité par rapport au MTX a également été démontrée par l'analyse ITT : le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines a été de 69,9% sous TCZ vs 52,5% sous MTX, $p < 0,0001$.

L'efficacité du TCZ sur la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée dans l'étude LITHE (n = 1196), chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX. Le score total de Sharp-Genant a été significativement plus

faible chez les patients traités par TCZ + MTX (0,29) que chez ceux traités par MTX + placebo (1,13) , $p < 0,0001$.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé directement le tocilizumab aux autres biothérapies disponibles. Cependant, une méta-analyse réalisée par le laboratoire a montré que l'efficacité du TCZ est comparable à celle des autres biothérapies, aussi bien chez les patients ayant eu une réponse inadéquate aux TFC que chez ceux ayant eu une réponse inadéquate aux anti-TNF.

Une analyse des effets indésirables rapportés sous TCZ au cours d'un programme japonais de surveillance post-commercialisation a été effectuée par le CHMP. L'analyse de ces données n'a pas été de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables de ce médicament.

Le plan de gestion de risque intègre le suivi des effets indésirables déjà identifiés et potentiels de ROACTEMRA.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique grave et invalidante, est important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré.

Il existe des alternatives dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, toutefois Il existe encore un besoin thérapeutique mais qui ne constitue pas un besoin de santé publique.

Compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire par rapport aux autres biothérapies (absence de comparaison directe, non infériorité d'après une méta-analyse), de l'incertitude de la tolérance à long terme, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ROACTEMRA.

Il existe des alternatives thérapeutiques.
Le service médical rendu par ROACTEMRA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la transparence considère que :

- chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate utilisé à la posologie maximale tolérée, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF alpha.
- chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF alpha, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau II d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse. La posologie maximale tolérée est de 25 mg/semaine mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement. Les formes parentérales (IM et SC) peuvent être utilisées en cas d'insuffisance de réponse à la forme orale.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique en monothérapie ou en association ou à un anti-TNF selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade.

Cependant, selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF à 2 ans.

En cas d'échec du traitement anti-TNF, les alternatives peuvent être :

- le recours à un autre anti-TNF,
- le recours à une des deux biothérapies « de troisième intention » disponibles : le rituximab (anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B), l'abatcept (inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T).

Place de ROACTEMRA dans la stratégie thérapeutique de la PR

Dans la PR en échec aux traitements de fond classiques, la place de ROACTEMRA par rapport aux anti-TNF 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.

Cependant, selon les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte, l'efficacité de ROACTEMRA serait comparable à celle des anti-TNF. 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.

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

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

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

Pour rappel, ROACTEMRA n'a pas l'AMM chez les patients naïfs de traitement de fond classique dont le MTX.

Nom de la spécialité	Posologie et mode d'administration dans la PR
KINERET	En association au MTX 100 mg une fois par jour en injection sous-cutanée
ENBREL 25 mg et 50 mg	En association au MTX ou en monothérapie 25 mg deux fois par semaine en injection sous-cutanée ou 50 mg une fois par semaine
HUMIRA	En association au MTX ou en monothérapie 40 mg toutes les deux semaines en injection sous-cutanée
REMICADE	En association au MTX 3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
MABTHERA	En association au MTX 1000 mg par perfusion I.V., suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.
ORENCIA	En association au MTX ORENCIA doit être administré en perfusion IV de 30 minutes (dose fonction du poids). Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.
ROACTEMRA	En association au MTX ou en monothérapie 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines, en perfusion IV d'une durée d'1 heure.

4.4. Population cible

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

Estimation de la population cible de ROACTEMRA pour la sous-population de patients en échec aux traitements de fond classiques

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France peut être estimée à l'aide de l'étude Guillemin et Saraux de 2001¹³ à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans.

En appliquant ce chiffre aux données INSEE 2009 (48 750 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 151.000 patients.

Par ailleurs, en se fondant sur les données de la CNAMTS¹⁴ relatives au nombre de personnes en ALD pour PR, après ajustement, la population de patients ayant une PR grave évolutive en 2009 peut être estimée à environ 200.000 patients.

En effet, selon les données CNAMTS, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive était de 150 032 personnes en 2007, une augmentation de 6,2% a été observée entre 2005 et 2006, entre 2006 et 2007, elle a été de 6,8%. En supposant que le taux d'augmentation des ALD pour polyarthrite continue d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour polyarthrite grave en 2009 serait d'environ 168 576.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on peut estimer à 191.000 le nombre de personnes souffrant de polyarthrite grave évolutive en France en 2009.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert) soit une population comprise entre 16.000 et 20.000 patients.

En partant du principe que le MTX est le traitement de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un TFC et susceptible d'être traitée par ROACTEMRA est au maximum comprise entre 16 000 à 20 000 patients.

Estimation de la population cible de ROACTEMRA pour la 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 TFC et susceptibles d'être traités par anti-TNF peut être estimée à 16.000 à 20.000 patients.

Selon les experts, 30% des patients traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance à ces traitements soit environ 5.000 à 7.000 patients.

Chez ces patients, les options thérapeutiques sont le recours à un deuxième anti-TNF ou à une biothérapie de troisième intention 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 ROACTEMRA à ce stade de la maladie. A noter que les patients ayant reçu ROACTEMRA en 2^{ème} intention ne peuvent plus le recevoir en 3^{ème} intention.

La population de patients en échec des anti-TNF et susceptible d'être traitée par ROACTEMRA est donc comprise entre 5.000 et 7.000 patients.

¹³ Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

¹⁴ Points de repère n°20 - novembre 2008 - les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ROACTEMRA selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif :

- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...),
- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme...),
- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.