

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

*tocilizumab***ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

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

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

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

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L04AC07 (biothérapie)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
Place dans la stratégie thérapeutique	ROACTEMRA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients non précédemment traités par le MTX.
Recommandations	La Commission souhaite que la place des autres biothérapies dans le traitement de la PR chez des patients naïfs de méthotrexate soit réévaluée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 16/01/2009 (procédure centralisée) Rectificatif extension d'indication : 01/09/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée à aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Plan de gestion des risques
Classification ATC	2015 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 polyarthrite rhumatoïde, son service médical rendu (SMR) avait été qualifié d'important et son ASMR avait été évaluée dans 2 sous-populations, sans faire de distinction entre les 2 schémas thérapeutiques possibles, à savoir en bithérapie avec le MTX et en monothérapie (Avis du 09/09/2009) :

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

Dans la sous-population traitée en monothérapie, la Commission avait estimé le SMR comme étant important et avait attribué une ASMR mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab en monothérapie (Avis du 4 décembre 2013).

Le laboratoire sollicite l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans PR active, sévère et évolutive, chez les patients adultes **non précédemment traités par MTX**, en bithérapie avec le MTX et en monothérapie¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

«ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive **chez les patients adultes non précédemment traités par MTX**.

¹ Cette demande concerne uniquement la forme solution à diluer pour perfusion de ROACTEMRA et ne concerne pas la forme sous-cutanée de ROACTEMRA indiquée dans la polyarthrite rhumatoïde.

- le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs²) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

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

Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoides systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. »

04 POSOLOGIE

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

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

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE³

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

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

² Disease-modifying antirheumatic drugs

³ Cécile Gaujoux Vialaa, Laure Gossecb, Alain Cantagrelc et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 81 (2014) 303–312.

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

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

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

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

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

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

Seuls certains anti-TNF α ont l'indication dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX :

- En association au MTX : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab,
- En monothérapie : adalimumab, étanercept.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les biothérapies indiquées dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX figurent dans le Tableau 1.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1 : comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA

DCI	Indications dans la PR	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
ENBREL (étanercept) Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF) PFIZER	Traitement de la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indications). ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Chez ces patients, ENBREL ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.	02/10/2002	Important	En cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX, en dépit de sa commodité d'emploi et de la moindre fréquence des phénomènes de sensibilisation, ENBREL, en l'absence d'études comparatives, partage le niveau d'amélioration du service médical rendu (niveau III) de l'infliximab (REMICADE) associé au MTX dans le traitement de la PR. En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'infliximab (REMICADE), ENBREL présente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à ce type de prise en charge. Chez les patients <u>non précédemment traités par le MTX en l'absence de contre-indication au MTX</u>, les données disponibles et des incertitudes sur la tolérance à long terme ne permettent pas de recommander la prescription systématique d'ENBREL en 1^{ère} intention et a fortiori de le situer versus MTX. En cas de <u>contre-indication au MTX</u> (en particulier insuffisance rénale ou hépatique), ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle.	Oui
	ENBREL peut être utilisé seul ou en association avec le MTX dans le traitement de la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indications). ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX. Chez les patients atteints de PR, il a été démontré qu'ENBREL, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui

REMICADE (infliximab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i> MSD	Polyarthrite rhumatoïde - la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux médicaments modifiant la maladie, dont le méthotrexate, a été inappropriée. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le méthotrexate.	08/11/2000	Important	Cette spécialité en association avec le méthotrexate présente une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) en terme d'efficacité par rapport au traitement par le méthotrexate seul.	Oui
	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 adultes 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.	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.	
HUMIRA (adalimumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i> ABBVIE	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. Pour assurer une efficacité maximum, HUMIRA est administré en association au méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.	16/06/2004	Important	HUMIRA est un traitement qui peut être employé en cas de réponse inadéquate au traitement de fond, y compris le méthotrexate. HUMIRA partage l'amélioration du service médical rendu d'ENBREL chez les patients déjà traités par méthotrexate.	Oui

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. Dans cette population, il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. Pour assurer une efficacité maximum, HUMIRA est administré en association au méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.	15/09/2004	Important	HUMIRA peut être employé en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate. HUMIRA en association avec le méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu de niveau II, en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport au traitement conventionnel, incluant le traitement par méthotrexate seul.	
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

SIMPONI (golimumab) MSD	SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans: - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate. - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important dans la PR chez les patients en échec du MTX Insuffisant chez les patients naïfs de MTX, en raison de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes de répondeurs ACR 50 par rapport au MTX seul et, du faible recul en termes de tolérance	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée	Oui
---	--	-------------------	--	--	------------

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne		Oui	-
Autriche	NA	Non	-
Belgique	NA	Non	-
Bulgarie	NA	Non	-
Espagne	NA	Evaluation en cours	-
Estonie	NA	Non	-
Italie	NA	Evaluation en cours	-
Pays-Bas		Oui	-
Royaume-Uni		Oui	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 09 septembre 2009 Inscription collectivités
Indication	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la PR active, modérée à sévère , chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs 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 (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	- 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'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.
Demande d'étude	La commission de la Transparence souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ROACTEMRA selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif : - de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...), - d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme...), - de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan

	de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.
Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 9 mai 2012 Inscription Collectivités dans l'extension d'indication dans l'AJIs chez les patients âgés de 2 ans et plus.
Indication	ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de l' <u>arthrite juvénile idiopathique systémique</u> (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes systémiques. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'AJIs active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.
Demande d'étude	La Commission souhaite être informée des résultats des études réalisées dans le cadre du PGR, notamment de ceux des registres européens.
Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 décembre 2013 Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire
Indication	ROACTEMRA, en association au MTX, est indiqué pour le traitement de la <u>PR active, modérée à sévère</u> , chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs DMARD ou par un ou plusieurs anti-TNF. Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé <u>en monothérapie</u> en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
SMR (libellé)	Important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie <u>en monothérapie</u> .
ASMR (libellé)	<u>Chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie</u> , 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.
Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 23 juillet 2014 Inscription Collectivités dans l'extension d'indication dans l'AJIp chez les patients âgés de 2 ans et plus.
Indication	ROACTEMRA en association au MTX est indiqué pour le traitement de l' <u>arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</u> (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de cette nouvelle indication pédiatrique.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III (WA19926 - FUNCTION) chez des patients atteints d'une PR active, modérée à sévère, évolutive, d'une durée ≤ 2 ans, naïfs de MTX, comparant tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie ou TCZ 4 mg/kg en association au MTX versus MTX sur une durée totale de 104 semaines, avec évaluation du critère principal à 24 semaines.

Le laboratoire a également présenté les données d'efficacité issues d'un sous-groupe de patients de l'étude de phase III (WA17824 – AMBITION⁴, déjà évaluée par la Commission en 2009 et en 2013), constitué des patients atteints d'une PR active, modérée à sévère, pour lesquels la durée de la PR était ≤ 2 ans (patients naïfs de MTX ou l'ayant arrêté depuis plus de 6 mois). Ces patients ont été traités par TCZ 8 mg/kg en monothérapie ou par MTX en monothérapie.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus méthotrexate

	Etude WA19926 - FUNCTION
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité (proportion de patients en rémission DAS28 à 24 semaines) du TCZ $\pm$ MTX, versus MTX seul, chez des patients avec une PR active modérée à sévère, de durée ≤ 2 ans, non préalablement traités au MTX,
Méthode	Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, double placebo, d'une durée de 104 semaines.
Principaux critères d'inclusion	Patients adultes (> 18 ans) avec une PR d'une durée ≤ 2 ans ; Naïfs de MTX ou de traitement biologique ; Ayant arrêté tout DMARD au moins 2 semaines avant l'inclusion ; Score DAS28 $> 3,2$ au moment des visites de sélection et d'inclusion ; Nombre d'Articulations Gonflées (NAG) ≥ 4 (sur 66 articulations) et un Nombre d'Articulations Douloreuses (NAD) ≥ 6 (sur 68 articulations) aux visites de sélection et d'inclusion ; Vitesse de sédimentation (VS) ≥ 28 mm/h et taux de protéine C réactive (CRP) ≥ 10 mg/L lors de la visite de sélection ; FR ou anticorps anti-CCP positifs OU, si négatifs, au moins une érosion des mains, poignets et pieds déterminée par lecture centralisée des radiographies.
Principaux critères de non inclusion	Chirurgie majeure (dont chirurgie des articulations) dans les 8 semaines précédant la sélection ou prévue au cours des 6 mois suivant la visite d'inclusion ; Maladie auto-immune rhumatismale ou antécédents ou maladie inflammatoire autre qu'une PR ; PR de classe fonctionnelle IV ; Traitement précédent par MTX ou par un traitement biologique ou par TCZ.
Groupes de traitement	Randomisation (ratio de 1 : 1 : 1 : 1) dans l'un des 4 groupes : TCZ 8 mg/kg + MTX : TCZ IV 8 mg/kg x1/4 sem + MTX x1/sem. TCZ 8 mg/kg + placebo (monothérapie) : TCZ IV 8 mg/kg x1/4 sem + placebo (per os) x1/sem TCZ 4 mg/kg + MTX : TCZ IV 4 mg/kg x1/4 sem + MTX x1/sem Placebo + MTX (monothérapie) : placebo IV x1/4 sem + MTX x1/sem. MTX : 7,5 – 20 mg/semaine par voie orale

⁴ 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.

	Le traitement par corticoïde $\leq 10\text{mg/jour}$ équivalent prednisone était autorisé. Critères de stratification des patients à l'inclusion en fonction : - du statut sérologique (FR et/ou anticorps anti-CCP), - de la région géographique.
Déroulement de l'étude	Le diagramme illustre le déroulement de l'étude : Sélection (3 semaines) : 1 128 patients prévus (ratio 1:1:1:1). Inclusion/Randomisation : Répartition en quatre groupes : - Placebo + MTX - TCZ 4 mg/kg + MTX - TCZ 8 mg/kg + MTX - TCZ 8 mg/kg + Placebo - Année 1 - Traitement en aveugle : - Perfusion de TCZ ou de placebo toutes les 4 semaines - Comprimés de MTX ou de placebo - Radiographies aux semaines 24/52/104 Semaine 24 : Critère principal : Rémission DAS28 à semaine 24. Semaine 52 : Analyse intermédiaire. - Année 2 - Traitement en aveugle : Semaine 104 : Point de mesure final. Transfert : Patients des groupes TCZ 4 mg/kg + MTX et placebo + MTX peuvent passer à TCZ 8 mg/kg + MTX si $\text{DAS28} \geq 3,2$.
Critère de jugement principal	Taux de rémission à 24 semaines (score d'activité DAS28 < 2,6).
Parmi les critères de jugement secondaires	Taux de rémission à 52 et 104 semaines ($\text{DAS28} < 2,6$) ; Taux de réponse ACR20 à 24, 52 et 104 semaines ; Taux de réponse ACR50 à 24, 52 et 104 semaines ; Taux de réponse ACR70 à 24, 52 et 104 semaines ; Variation par rapport à l'inclusion : - du score radiographique de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) à 52 et 104 semaines ; - du score d'érosion de Sharp modifié à 52 et 104 semaines ; - du score de pincement articulaire de Sharp modifié à 52 et 104 semaines ; - du score HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability) à 24, 52 et 104 semaines ; - de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36) à 24, 52 et 104 semaines. Réponse clinique majeure à 52 semaines, définie par le maintien de la réponse ACR 70 sur une période de 6 mois consécutifs ;
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Nombre de patients à inclure déterminé, sur la base du taux de patients en rémission DAS28 à la semaine 24 des études cliniques AMBITION et LITHE, soit un taux de rémission de 16% pour le groupe placebo + MTX et de 26% pour le groupe TCZ 8 mg/kg + MTX. Un échantillon de 1 128 patients, randomisés (ratio 1 : 1 : 1 : 1, soit 282 patients par groupe), permettait de mettre en évidence une différence absolue de 10% entre la proportion de patients présentant une rémission DAS28 à 24 semaines avec une puissance de 80% et un risque α de 5%. Sur la base de l'étude COMET, évaluant l'efficacité de l'étanercept chez des patients atteints d'une PR active précoce et montrant une variation du score mTSS par rapport à l'inclusion de 2,44 dans le groupe « placebo + MTX » et de 0,27 dans le groupe « étanercept + MTX », un échantillon de 282 patients par groupe était nécessaire pour démontrer une même différence de 2,17 unités entre les 2 groupes « TCZ 8mg/kg + placebo » et « placebo + MTX » avec une puissance de 98% et avec un risque α de 5%.
Analyse statistique	L'analyse principale à 24 semaines a comparé le taux de rémission DAS28 entre le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» et le groupe «MTX + placebo». Les patients sortis de l'étude avant la semaine 24 ou pour lesquels un score DAS28 n'a pas pu être déterminé à la semaine 24 ont été considérés comme

	non répondeurs en termes de DAS28 lors de l'analyse principale. Les groupes TCZ ont été comparés avec le groupe « placebo + MTX » selon un modèle de régression logistique pour lequel les facteurs de stratification appliqués à la randomisation étaient utilisés comme covariables. Le test Chi-deux de Cochran-Mantel-Haenszel, ajusté selon les facteurs de stratification de la randomisation, a été réalisé lors d'une analyse complémentaire. La comparaison principale a été réalisée sur les résultats en termes de rémission DAS28 entre les groupes «TCZ 8mg/kg + MTX» et «MTX + placebo». Les groupes «TCZ 8mg/kg + placebo» et «TCZ 4 mg/kg + MTX» ont été comparés au groupe contrôle «placebo + MTX» lorsqu'une différence significative entre les 2 groupes «TCZ 8mg/kg + MTX» et «MTX + placebo» en termes de rémission DAS28 avait été démontrée. Population pour l'analyse de l'efficacité : population en intention de traiter (ITT) = ensemble de patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement TCZ IV ou placebo IV. Population de la tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude et qui avaient eu au moins une évaluation de la tolérance après l'administration du traitement.
--	---

Résultats :

Au total, 1 846 patients ont été sélectionnés et 1 162 patients ont été inclus et randomisés selon :

- Groupe « Placebo + MTX » ou « MTX » : n = 289 ;
- Groupe « TCZ 4 mg/kg + MTX » : n = 290 ;
- Groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX » : n = 291 ;
- Groupe « TCZ 8 mg/kg + placebo » ou « TCZ 8 mg/kg » : n = 292.

La population ITT comprenait 1 157 patients (Patients randomisés sortis de l'étude avant de recevoir tout traitement : 2 groupe «MTX», 2 groupe «TCZ 4 mg/kg + MTX», 1 groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX»). Le nombre de patients ayant atteint la semaine 24 était comparable entre les 4 groupes (entre 87 et 89% selon les groupes).

A 52 semaines, 95 patients du groupe «TCZ 4 mg/kg + MTX» et 142 patients du groupe «MTX», n'ayant pas atteint un niveau d'activité de la maladie faible ($\text{DAS28} \leq 3,2$), ont reçu le traitement de secours TCZ 8 mg/kg + MTX. Au total, 29% (84/287) des patients du groupe «MTX», 47% (137/290) des patients du groupe «TCZ 4 mg/kg + MTX», 78% (226/290) des patients du groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» et 81% (237/292) des patients du groupe «TCZ 8 mg/kg» ont continué à recevoir leur traitement de randomisation après 52 semaines.

Parmi les patients randomisés dans le groupe «MTX», 70% (201/289) ont atteint les 104 semaines de traitement, 68% (196/290) dans le groupe «TCZ 4 mg/kg + MTX», 70% (205/291) dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» et 71% (207/292) dans le groupe «TCZ 8 mg/kg».

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 4 groupes (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
Caractéristiques démographiques				
Femmes, n (%)	229 (80%)	228 (79%)	228 (79%)	219 (75%)
Age en années, moyenne $\pm$ écart-type	49,6 $\pm$ 13,10	51,2 $\pm$ 13,84	49,5 $\pm$ 13,70	49,9 $\pm$ 13,22
Poids en kg, moyenne $\pm$ écart-type	74,14 $\pm$ 19,82	73,90 $\pm$ 18,95	74,82 $\pm$ 19,28	75,02 $\pm$ 17,53
Caractéristiques cliniques				
Ancienneté de la PR en années, moyenne $\pm$ écart-type	0,4 $\pm$ 0,48	0,4 $\pm$ 0,49	0,5 $\pm$ 0,53	0,5 $\pm$ 0,48
Naïf de DMARD, n (%)	228 (80,9%)	236 (81,7%)	230 (79,3%)	223 (76,4%)
DMARD reçus antérieurement, nombre moyen $\pm$ écart-type	0,2 $\pm$ 0,41	0,2 $\pm$ 0,41	0,2 $\pm$ 0,49	0,3 $\pm$ 0,52

		Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
Traitement concomitant par corticoïdes oraux, n (%)		109 (38%)	107 (37%)	95 (33%)	118 (40%)
Facteur rhumatoïde positif, n (%)		254 (89%)	255 (89%)	264 (91%)	262 (90%)
Anticorps anti-CCP positifs, n (%)		246 (86%)	245 (86%)	252 (87%)	247 (86%)
Score DAS28, moyenne ± écart-type		6,6 ± 0,99	6,7 ± 1,05	6,7 ± 1,11	6,7 ± 0,99
mTSS, moyenne ± écart-type		5,66 ± 14,58	7,72 ± 17,15	6,17 ± 11,08	6,85 ± 16,10
NAD, moyenne ± écart-type	68 articulations	27,4 ± 16,54	28,1 ± 15,63	28,7 ± 16,74	28,7 ± 16,33
	28 articulations	15,4 ± 7,34	15,9 ± 7,29	16,2 ± 7,41	16,0 ± 7,33
NAG, moyenne ± écart-type	66 articulations	16,2 ± 10,44	16,1 ± 10,16	17,6 ± 12,38	16,5 ± 10,10
	28 articulations	11,5 ± 5,91	11,3 ± 5,80	12,2 ± 6,61	11,9 ± 5,69
VS en mm/h, moyenne ± écart-type		50,4 ± 26,81	55,7 ± 30,62	52,8 ± 30,15	51,3 ± 29,38
CRP en mg/dL, moyenne ± écart-type		2,30 ± 2,67	2,58 ± 3,05	2,58 ± 2,98	2,47 ± 3,19
Score HAQ-DI, moyenne ± écart-type		1,48 ± 0,66	1,62 ± 0,66	1,50 ± 0,62	1,58 ± 0,67

CCP : Peptide Cyclique Citrulliné ; CRP : Protéine C Réactive ; DMARD : traitement de fond conventionnel ; HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire Disability ; mTSS : Score radiographique de Sharp modifié par Van der Heijde ; NAD : Nombre d'articulations douloureuses ; NAG : Nombre d'articulations Gonflées ; VS : Vitesse de Sédimentation.

Critère principal de jugement

La proportion de patients en rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines était significativement plus importante :

- dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» versus le groupe «MTX» ($p < 0,0001$),
- dans le groupe « TCZ 8 mg/kg » (monothérapie) versus le groupe «MTX» ($p < 0,0001$).

Tableau 2 : Taux de rémission DAS28 à S24

Critère	Placebo+MTX N = 287	TCZ4mg/kg+MTX N = 288	TCZ8mg/kg+MTX N = 290	TCZ8mg/kg+placebo N = 292
DAS28 < 2,6^a				
N (%)	43 (15,0%)	92 (31,9%)	130 (44,8%)	113 (38,7%)
Diff. pondérée [IC₉₅]^e		17,2 [10,4 ; 24,0] ^b	29,9 [22,8 ; 37,0] ^c	23,9 [17,0 ; 30,9] ^c
Odd Ratio [IC₉₅]^e		2,72 [1,80 ; 4,11] ^b	4,77 [3,19 ; 7,14] ^c	3,70 [2,47 ; 5,55] ^c

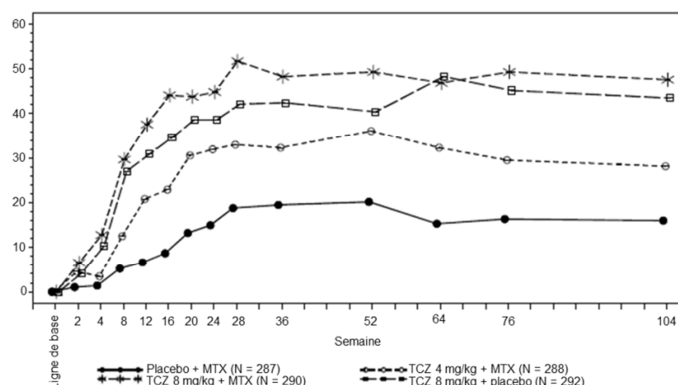
a : Rémission DAS28. b : $p < 0,0001$; cependant, cette comparaison a eu lieu après la pause hiérarchique du test statistique. c : $p < 0,0001$. e : par rapport au groupe « MTX »

Critères secondaires de jugement

• Rémission DAS 28 : évolution jusqu'à S104

Une différence était mise en évidence entre les groupes « TCZ 8 mg/kg +MTX » (12,8%) ou TCZ en monothérapie (10,3%) par rapport au groupe «MTX» (1,4%) dès 4 semaines (cf figure 1).

Figure 1 : Pourcentage de patients en rémission DAS28 par visite (population ITT)



Concernant le **maintien de la réponse DAS28**, 79,2% dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» et 70,8% dans le groupe «TCZ 8 mg/kg» en rémission à 24 semaines étaient toujours répondeurs à 52 semaines, versus 55,8% des patients du groupe «MTX».

74,8% des patients répondeurs à 52 semaines dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» et 78,0% de ceux du groupe «TCZ 8 mg/kg» étaient toujours répondeurs à 104 semaines, versus 65,5% des patients du groupe « MTX ».

A 52 semaines, le **pourcentage de patients en rémission DAS28** était significativement supérieur dans les groupes «TCZ 8 mg/kg + MTX» (49,0% ; OR = 4,18) et «TCZ 8 mg/kg» (39,4% ; OR = 2,79) versus le groupe « MTX » (19,5% ; $p < 0,0001$) (Tableau 3).

Une proportion élevée de patients des groupes « MTX » et « TCZ 4 mg/kg + MTX » ont utilisé le traitement de secours TCZ 8 mg/kg + MTX après 52 semaines.

Tableau 3 : Taux de rémission DAS28 à S52 et S104

Critère		Placebo+MTX N = 287	TCZ4mg/kg+MTX N = 288	TCZ8mg/kg+MTX N = 290	TCZ8mg/kg+placebo N = 292
DAS28 < 2,6, n (%)	S52	56 (19,5%)	98 (34,0%) ^a	142 (49,0%) ^b	115 (39,4%) ^a
	S104	46 (16,0%)	81 (28,1%)	138 (47,6%)	127 (43,5%)

a : $p < 0,0001$; cependant, cette comparaison a eu lieu après la pause hiérarchique du test statistique.

b : $p < 0,0001$.

- **Faible activité de la maladie**

A 24 semaines, la proportion de patients avec une faible activité de la maladie en termes de DAS28 (DAS28 $\leq 3,2$) était numériquement plus élevée dans chacun des 3 groupes TCZ par rapport au groupe contrôle, avec le taux le plus élevé de patients répondeurs obtenu dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» (TCZ 8 mg/kg + MTX : 57,6% ; TCZ 8 mg/kg : 50,7% ; MTX : 26,8%), avec des résultats comparables à 52 semaines (Tableau 4).

Tableau 4 : Taux d'activité faible de la maladie selon le score DAS28 à S24, S52 et S104

Critère		Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
DAS28 $\leq 3,2^a$, n(%)	S24	77 (26,8%)	131 (45,5%)	167 (57,6%)	148 (50,7%)
	S52	83 (28,9%)	131 (45,5%)	167 (57,6%)	143 (49,0%)
	S104	61 (21,3%)	99 (34,4%)	161 (55,5%)	150 (51,4%)

a : Activité de la maladie faible.

- **Réponse EULAR**

La proportion de patients avec une réponse de l'EULAR⁵ modérée ou bonne à 24 semaines était plus élevée dans le groupe « TCZ 8 mg/kg » par rapport au groupe « MTX », avec une différence significative (critère exploratoire non ajusté pour des comparaisons multiples) (Tableau 5).

Tableau 5 : Taux de réponse de l'EULAR à S24

Critère	Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
Réponse EULAR (bonne et modérée) à 24 semaines	211 (73,5%)	242 (84,0%)	248 (85,5%)	254 (87,0%) ^a

a : $p < 0,05$; cependant, il s'agit de critères exploratoires non ajustés pour des comparaisons multiples.

⁵ European League Against Rheumatism

- **Réponses ACR⁶ aux semaines 24, 52, 104 :**

Les taux de réponses étaient plus importants dans les 3 groupes TCZ par rapport au groupe « MTX », les réponses les plus élevées ont été observées dans le groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX ».

Tableau 6 : Résultats relatifs à la réponse ACR (population ITT)

Critère		Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
Réponse ACR, n (%)					
S 24	ACR20	187 (65,2%)	212 (73,6%) ^a	216 (74,5%) ^b	205 (70,2%)
	ACR50	124 (43,2%)	138 (47,9%)	165 (56,9%) ^b	139 (47,6%)
	ACR70	73 (25,4%)	100 (34,7%) ^a	112 (38,6%) ^b	88 (30,1%)
	ACR90	20 (7,0%)	40 (13,9%)	48 (16,6%)	44 (15,1%)
S 52	ACR20	164 (57,1%)	181 (62,8%)	195 (67,2%) ^b	184 (63,0%)
	ACR50	117 (40,8%)	151 (52,4%) ^a	162 (55,9%) ^b	144 (49,3%) ^a
	ACR70	83 (28,9%)	107 (37,2%) ^a	125 (43,1%) ^b	105 (36,0%)
	ACR90	32 (11,1%)	44 (15,3%)	61 (21,0%)	43 (14,7%)
S 104	ACR20	73 (25,4%)	114 (39,6%)	189 (65,2%)	180 (61,6%)
	ACR50	6 (2,2%)	105 (36,5%)	167 (57,6%)	155 (53,1%)
	ACR70	50 (17,4%)	91 (31,6%)	135 (46,6%)	115 (39,4%)
	ACR90	24 (8,4%)	52 (18,1%)	73 (25,2%)	67 (22,9%)

a : $p < 0,05$; cependant, cette comparaison a eu lieu après la pause hiérarchique du test statistique. (versus MTX)

b : $p < 0,05$. (versus placebo + MTX)

La proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à 24 semaines pour lesquels cette réponse était maintenue à 52 semaines était de 82,9% dans le groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX », de 76,6% dans le groupe « TCZ 8 mg/kg », de 74,9% dans le groupe « MTX ». La proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à 52 semaines l'ayant maintenue à 104 semaines était plus importante dans les groupes TCZ que dans le groupe « MTX » (TCZ 8 mg/kg + MTX : 84,7% ; TCZ 8 mg/kg : 82,4% ; MTX : 47,9%).

Le pourcentage de patients ayant atteint une **réponse clinique majeure (RCM)** à 52 semaines, définie comme le maintien d'une réponse ACR70 sur une période continue d'au moins 24 semaines, était numériquement plus élevé dans les groupes TCZ que dans le groupe « MTX » (TCZ 8 mg/kg + MTX : 31% ; TCZ 8 mg/kg : 22% ; MTX : 16%).

A 104 semaines, le pourcentage de patients ayant un maintien de la réponse ACR70 sur une période continue d'au moins 36 semaines (TCZ 8 mg/kg + MTX : 39% ; TCZ 8 mg/kg : 31% ; MTX : 18%) ou 48 semaines (TCZ 8 mg/kg + MTX : 30% ; TCZ 8 mg/kg : 26% ; MTX : 15%) était numériquement plus élevé dans les groupes TCZ que dans le groupe « MTX ».

- **Critère radiographique : Score radiographique de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS)**

La proportion de patients ayant eu une radiographie à l'inclusion et à 24 semaines était au moins de 89%. Au moins 77% des patients ont eu une radiographie à l'inclusion et à 52 semaines. Environ 75% des patients ont eu une radiographie à l'inclusion et à 104 semaines.

La variation moyenne du score mTSS jusqu'à 52 semaines était numériquement plus faible dans les groupes TCZ versus « MTX ». La plus faible modification a été observée dans le groupe « TCZ 8mg/kg + MTX ». (Tableau 7)

⁶ American College of Rheumatology

Tableau 7 : Variation du score radiographique de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) et proportion de patients sans progression à 24, 52 et 104 sem. par rapport à l'inclusion^a (population ITT)

mTSS	Placebo + MTX N = 287	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292
Variation moyenne par rapport à l'inclusion				
S24	0,53	0,45	0,13	0,16
S52	0,97	0,75	0,13	0,30
S104	1,88	1,43	0,19	0,62
Proportion de patients sans progression par rapport à l'inclusion, n/N (%)				
S24	196 (74%)	204 (78%)	225 (83%)	238 (87%)
S52	190 (71%)	205 (77%)	231 (85%)	224 (81%)
S104	180 (68%)	194 (73%)	227 (83%)	219 (80%)

a : selon la méthode d'extrapolation linéaire pour les données manquantes ou post-échappement

9.1.2 Résultats sur un sous-groupe de patients d'une étude tocilizumab en monothérapie versus méthotrexate

L'étude AMBITION est une étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était 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. Les patients ont été répartis en 2 groupes et ont reçu soit TCZ 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (+ placebo de MTX oral, n= 288), 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 (+placebo de TCZ, n= 284).

A l'inclusion, 66% des patients étaient naïfs de MTX et 33% avaient été traités par le MTX. La dose moyenne de MTX au cours de l'étude a été de 15,5 mg/semaine dans le groupe MTX seul.

Une proportion de 44% des patients du groupe MTX et 41% du groupe TCZ souffraient de polyarthrite rhumatoïde depuis moins de 2 ans.

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])⁷.

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.

✓ Résultats sur le sous-groupe de patients atteints d'une PR depuis moins de 2 ans

Les caractéristiques cliniques à l'inclusion de la sous-population de patients atteints d'une PR depuis moins de 2 ans sont décrites dans le tableau ci-après.

⁷ 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 2 traitements était > à 0,12, sans justification (analyse PP). Un test de supériorité (analyse en ITT) pouvait être effectué si la non-infériorité était démontrée.

Tableau 8 : Principales caractéristiques des patients atteints d'un PR de durée ≤ 2 ans

	Placebo + MTX N = 125	TCZ à 8 mg/kg + placebo N = 116
Durée de la PR en années, moyenne ± écart-type	0,7 ± 0,45	0,7 ± 0,47
Naïfs de MTX, n (%)	110 (88%)	105 (91%)
Score DAS28, moyenne ± écart-type	6,8 ± 0,85	6,6 ± 1,01
Facteur rhumatoïde positif, n (%)	87 (70%)	80 (69%)
Traitement par stéroïdes oraux, n (%)	53 (42%)	52 (45%)
NAD (68 articulations), moyenne ± écart-type	30,9 ± 13,56	30,0 ± 13,93
NAG (66 articulations), moyenne ± écart-type	19,8 ± 9,72	18,6 ± 10,74
CRP en mg/dL, moyenne ± écart-type	3,62 ± 4,07	3,27 ± 3,56
Score HAQ-DI, moyenne ± écart-type	1,5 ± 0,64	1,5 ± 0,67

CRP : Protéine C Réactive ; DAS28 : Score d'activité de la maladie – 28 articulations ; HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire Disability ; NAD : Nombre d'articulations douloureuses ; NAG : Nombre d'articulations Gonflées ; PR : Polyarthrite Rhumatoïde.

La proportion de patients avec une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 était plus élevée dans le groupe TCZ, comparativement au groupe MTX.

Tableau 9 : Réponses ACR 20/50/70 à 24 semaines dans les sous-groupes de patients avec une durée de PR ≤ 2 ans (population ITT)

	Placebo + MTX N = 126	TCZ à 8 mg/kg + placebo N = 116
ACR20 Répondeurs, n (%)	75 (60,0%)	85 (73,3%)
Différence pondérée (IC ₉₅)		0,16 (0,03 ; 0,28)
ACR50 Répondeurs, n (%)	51 (40,8%)	62 (53,4%)
Différence pondérée (IC ₉₅)		0,16 (0,03 ; 0,28)
ACR70 Répondeurs, n (%)	24 (19,2%)	41 (35,3%)
Différence pondérée (IC ₉₅)		0,16 (0,04 ; 0,29)

La proportion de patients en rémission ACR/EULAR était plus élevée dans le groupe TCZ, comparativement au groupe MTX (Tableau 10).

Tableau 10 : Rémission ACR/EULAR à 12 et 24 semaines chez les patients ayant une PR de durée ≤ 2 ans (population ITT)

Critère	Placebo + MTX N = 125	TCZ à 8 mg/kg + placebo N = 116
Rémission ACR/EULAR selon la définition booléenne, n/N (%)		
à 12 semaines	4/117 (3,4%)	11/110 (10,0%)
à 24 semaines	6/117 (5,1%)	13/110 (11,8%)

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude clinique versus méthotrexate (FUNCTION)

L'exposition en patients-années (PA) était plus élevée dans le groupe «TCZ 8 mg/kg + MTX» (718,39 PA) que dans les groupes «TCZ 8 mg/kg» (502,62 PA), «TCZ 4 mg/kg + MTX» (394,64 PA), «MTX» (339,53 PA).

Le taux d'EI pour 100 PA était comparable entre les groupes TCZ par rapport au groupe «MTX » (336,6-391,5 EI pour 100 PA versus 367,9 EI pour 100 PA). Quel que soit le groupe de traitement, le taux d'EI pour 100 PA était plus élevé pendant les 6 premiers mois de traitement, puis a diminué à chaque période suivante de 6 mois.

Selon la classification SOC MedDRA, les EI les plus fréquemment rapportés (avec un taux $\geq$ à 20 EI pour 100 PA) dans les groupes TCZ versus le groupe « MTX » étaient les :

- Infections et infestations (89,4-113,3 versus 98,1 EI pour 100 PA) : Les EI les plus souvent rapportés étaient les infections des voies respiratoires supérieures et rhinopharyngites, sans différence observée entre les groupes TCZ et le groupe « MTX ».
- Affections gastro-intestinales (42,2-67,7 versus 71,6 EI pour 100 PA) : Les taux d'affections gastro-intestinales étaient plus faibles dans les groupes TCZ 8 mg/kg par rapport aux groupes « TCZ 4 mg/kg + MTX » et « MTX ». Les nausées étaient les EI les plus fréquemment rapportés, en particulier chez les patients recevant du MTX (12,0-16,5 EI pour 100 PA dans les groupes MTX versus 5,4 EI pour 100 PA pour le groupe « TCZ 8 mg/kg ») ;
- Investigations (29,7-51,4 versus 33,0 EI pour 100 PA) : Le taux le plus élevé d'EI « investigations » était retrouvé dans le groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX », alors que le taux était comparable entre les 3 autres groupes. Les EI les plus fréquemment retrouvés étaient l'augmentation du taux d'ALAT et d'ASAT ;
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (28,4-33,8 versus 34,5 EI pour 100 PA) : Les EI de cette classe rapportés le plus souvent étaient une aggravation de la PR, des douleurs lombaires, des arthralgies et des spasmes musculaires sans différence observée entre les groupes TCZ et le groupe « MTX » ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,6-26,9 versus 17,1 EI pour 100 PA) : Le taux le plus élevé était retrouvé dans le groupe « TCZ 4 mg/kg + MTX », alors que le taux était comparable entre les 3 autres groupes. Les EI les plus fréquemment retrouvés étaient l'alopécie pour le groupe « MTX » et rash, alopécie et prurit pour les groupes TCZ.

Le taux d'EI liés au traitement selon l'investigateur pour 100 PA était comparable entre les groupes TCZ 8 mg/kg et le groupe « MTX » (TCZ 8 mg/kg + MTX : 160,1 ; IC_{95%} [151,0-169,6] - TCZ 8 mg/kg : 145,9 ; IC_{95%} [135,6-156,9] versus MTX : 150,9 ; IC_{95%} [138,0-164,4]). En revanche, le taux d'EI rapportés liés au traitement était plus élevé dans le groupe « TCZ 4 mg/kg + MTX » que dans les trois autres groupes (TCZ 4 mg/kg + MTX : 198,2 ; IC_{95%} [184,5-212,5]). Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés appartenaient aux classes des « infections et infestations », « investigations » et « affections gastro-intestinales ».

Environ 3 à 4% des EI étaient d'intensité sévère : 2,6% dans le groupe « MTX », 4,4% dans le groupe « TCZ 4 mg/kg + MTX », 3,3% dans le groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX » et 3,5% dans le groupe « TCZ 8 mg/kg ». Les EI sévères les plus souvent observés appartenaient aux classes « infections et infestations » (groupes TCZ : 2,4-5,3 pour 100 PA versus placebo + MTX : 1,5 pour 100 PA) et « affections musculo-squelettiques et systémiques » (groupes TCZ : 0,6-2,2 pour 100 PA versus placebo + MTX : 2,1 pour 100 PA).

Au total, 14 décès sont survenus au cours de l'étude, 2 (0,59 pour 100 PA) dans le groupe « MTX », 5 (1,27 pour 100 PA) dans le groupe « TCZ 4 mg/kg + MTX », 4 (0,56 pour 100 PA) dans le groupe « TCZ 8 mg/kg + MTX » et 3 (0,60 pour 100 PA) dans le groupe « TCZ 8 mg/kg ».

Le taux d'événements indésirables graves (EIG) pour 100 PA était numériquement plus élevé dans les groupes de traitement TCZ par rapport au groupe « MTX » (TCZ : 11,6-14,7 versus MTX : 9,1). La fréquence des EIG n'a pas augmenté au cours du temps, les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient à la classe SOC MedDRA « infections et infestations » (TCZ : 3,5-4,1 versus placebo + MTX : 1,8). Pour les EIG des autres classes, le taux d'événements était inférieur à 2 pour 100 PA dans tous les groupes de traitement, sans différence notable entre les différents groupes.

Le taux d'EIG liés au traitement selon l'investigateur pour 100 PA était numériquement plus élevé dans les groupes de traitement TCZ que dans le groupe « MTX » (TCZ 8 mg/kg + MTX : 3,2 ; IC_{95%} [2,0-4,8] - TCZ 8 mg/kg : 4,8 ; IC_{95%} [3,1-7,1] - TCZ 4 mg/kg + MTX : 5,8 ; IC_{95%} [3,7-8,7] versus MTX : 2,1 ; IC_{95%} [0,8-4,2]). Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient à la classe SOC MedDRA « infections et infestations ».

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données actualisées de pharmacovigilance internationale du TCZ dans toutes ses indications et formulations couvrant la période du 11 octobre 2013 au 10 octobre 2014, ainsi qu'une analyse de la tolérance du TCZ sur le territoire français correspondant à la même période. Aucune autre nouvelle mesure n'a été prise à l'initiative du laboratoire ou des Autorités de santé pour des raisons de tolérance sur cette période.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

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

9.2.4 Plan de gestion des risques⁸

Un résumé des risques importants identifiés ou potentiels figure dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	Infections graves
	Complications de la diverticulite
	Réactions graves d'hypersensibilité
	Neutropénie
Risques importants potentiels	Neutropénie et risque potentiel d'infection
	Thrombocytopénie et risque potentiel de saignement
	Elévations du taux sanguin d'enzymes hépatiques et de bilirubine et risque potentiel de toxicité hépatique
	Taux élevés de lipides et risque potentiel d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires
	Affections malignes
	Maladie démyélinisante
	Immunogénicité
	Troubles du développement squelettique chez l'enfant
	Normalisation identifiée de l'expression des isoenzymes du cytochrome P450 avec interactions potentielles médicamenteuses ou avec des aliments

09.3 Résumé & discussion

L'étude clinique « FUNCTION » a évalué tocilizumab 8 mg/kg en association au méthotrexate ou en monothérapie versus méthotrexate seul. Les patients pouvaient donc tous, par définition, être traités par le méthotrexate. Cette étude a inclus 1 162 patients atteints d'une PR active, modérée à sévère, évolutive, d'une durée moyenne comprise entre 0,4 et 0,5 an. A l'inclusion, le score d'activité DAS28 était en moyenne de 6,6 à 6,7. Les patients inclus étaient naïfs de DMARDs pour environ 80% d'entre eux ou avaient été précédemment traités par un DMARD autre que le méthotrexate pour environ 20% d'entre eux, ce qui n'est pas conforme à la stratégie thérapeutique en vigueur dans la mesure où ces patients auraient dû recevoir du méthotrexate en 1^{ère} ligne.

⁸ Version 16.2 du 19 août 2014 du PGR.

La posologie du méthotrexate était initialement sous dosée avec 7,5 mg/semaine puis 15 mg/semaine à 1 mois, alors que la posologie usuelle est initialement de 10 mg/semaine à 15 mg/semaine avec augmentation rapide des doses jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine).

Le critère principal était la proportion de patients en rémission (DAS28<2,6) à 24 semaines. Sur ce critère, un bénéfice clinique supérieur au méthotrexate seul a été mis en évidence avec l'association tocilizumab 8mg/kg + méthotrexate (TCZ 8 mg/kg + MTX : 44,8% versus MTX : 15,0%, $p < 0,0001$) ainsi qu'avec tocilizumab 8mg/kg en monothérapie (TCZ 8 mg/kg : 38,7% versus MTX : 15,0% ($p < 0,0001$)).

L'efficacité du tocilizumab seul ou associé au MTX a été maintenue (critères de jugement secondaires) :

- à 52 semaines : TCZ 8 mg/kg + MTX : 49%; TCZ 8 mg/kg : 39,4%, MTX : 19,5%)
- à 104 semaines (TCZ 8 mg/kg + MTX : 47,6%; TCZ 8 mg/kg : 43,5%, MTX : 16,0%).

Les réponses EULAR, ACR50 et ACR70 étaient en faveur du tocilizumab seul ou associé au méthotrexate mais avec des écarts par rapport au groupe méthotrexate moins importants. Le résultat sur le score mTss suggère un bénéfice en termes de lésions radiologiques.

Les résultats observés dans le sous-groupe de patients atteints d'une PR de durée ≤ 2 ans constitué à partir de l'étude de phase AMBITION en termes de bénéfice clinique supérieur de ROACTEMRA 8 mg/kg utilisé en monothérapie par rapport au MTX chez les patients atteints d'une PR depuis moins de 2 ans et naïfs de MTX (à 89%), en termes de taux de réponse ACR20/50/70 à la semaine 24 (avec des différences pondérées entre les deux groupes de 0,17, 0,15 et 0,14 respectivement) n'ont qu'un caractère exploratoire.

Le profil de tolérance de ROACTEMRA, utilisé en monothérapie ou en association au MTX, apparaît comparable au profil de tolérance déjà connu du produit.

09.4 Programme d'études

L'étude post-inscription REGATE (REGistry-RoAcTEmra) actuellement en cours a été mise en place à la demande de la HAS. L'objectif principal de cette étude longitudinale française est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du TCZ en pratique courante dans la PR. Au total, 1 503 patients ont été inclus.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations européennes de l'EULAR⁹ ont été révisées en 2013¹⁰. Leur version antérieure datée de 2010¹¹ laissait une place à une biothérapie de 1^{ère} ligne chez des patients avec des facteurs de mauvais pronostic (maladie très active, dommages structuraux précoces). Cette mention a été supprimée. Actuellement, il est considéré préférable de laisser la possibilité aux patients de répondre au traitement de 1^{ère} ligne en particulier au méthotrexate avec une stratégie dynamique d'adaptation thérapeutique et de permettre, le cas échéant, l'introduction d'une biothérapie à un stade précoce pour les patients pour qui cela est nécessaire et donc sans perte de chance significative.

⁹ European League Against Rheumatism.

¹⁰ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.

¹¹ Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis published online May 5, 2010.

Les recommandations américaines de l'ACR, qui en 2012 permettaient dans des cas de haute activité de la PR avec des facteurs de mauvais pronostics d'envisager une biothérapie de 1^{ère} ligne, n'évoquent plus cette possibilité dans leur dernière version révisée en 2015¹². En cas de PR avec une activité importante un DMARD conventionnel en monothérapie (MTX en 1^{ère} intention) ou éventuellement en association est préconisé.

En l'état actuel de la stratégie thérapeutique préconisée dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde³, à savoir une prescription en 1^{ère} intention de DMARD conventionnel (MTX, éventuellement léflunomide ou salazopyrine), la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne.

La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'une biothérapie telle que le tocilizumab en monothérapie pourrait être envisagée serait le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

Par conséquent, ROACTEMRA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients non précédemment traités par le MTX.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique grave et invalidante.
- Cette spécialité est un médicament de fond.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ROACTEMRA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients non précédemment traités par le MTX.

Intérêt de santé publique

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante 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 termes de santé publique, le poids induit par la PR est donc important. Celui de la sous-population des patients naïfs de MTX susceptible de bénéficier du traitement dans son extension d'indication est modéré du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la PR 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.

En l'absence de donnée de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas attendu de ROACTEMRA un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie par rapport aux autres anti-TNF. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système

¹² Singh et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research DOI 10.1002/acr.22783. VC 2015, American College of Rheumatology

de soins. Les données présentées portant sur des patients pouvant être traités par le méthotrexate, la transposabilité des données à la pratique courante ne peut être garantie. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de la spécialité ROACTEMRA dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez des patients ayant une PR non précédemment traitée par MTX.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission souhaite que la place des biothérapies dans le traitement de la PR chez des patients naïfs de méthotrexate soit réévaluée.