

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
10 janvier 2018**

Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017

L'avis adopté par la commission de la Transparence le 22 novembre 2017 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

sarilumab

KEVZARA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boite de 2 (CIP : 3400930100608)

KEVZARA 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boite de 2 (CIP : 3400930100622)

KEVZARA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boite de 2 (CIP : 3400930100615)

KEVZARA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Boite de 2 (CIP : 3400930100639)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	(L04AC14) anti-IL 6
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KEVZARA est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). KEVZARA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité démontrée de KEVZARA (sarilumab) par rapport à l'adalimumab mais uniquement en monothérapie et dans une population limitée, ne pouvant pas être traitée par du MTX, - l'absence de comparaison directe au tocilizumab (autre anti-IL6) alors qu'elle était faisable, - l'absence de comparaison directe aux autres alternatives disponibles en 2^{ème} ligne ou plus de traitement alors qu'elles étaient pour certaines faisables, - les limites des comparaisons indirectes proposées qui n'ont pas mis en évidence de différence entre le sarilumab et les autres DMARD y compris le tocilizumab, <p>la Commission de la transparence considère que KEVZARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.</p>
ISP	KEVZARA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En tant qu'anti-IL 6 et conformément à son libellé d'indication de l'AMM, KEVZARA (sarilumab) peut être utilisé après échec (réponse inadéquate ou intolérance) d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate), 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). Il doit être utilisé de préférence en association au méthotrexate. Il peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.</p> <p>Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sarilumab² sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>
Population cible	La population cible de KEVZARA est au maximum de 30 700 patients.
Recommandations	La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à ces spécialités.

² cf. RCP

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 23 juin 2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR)
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC14 sarilumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'un 2^{ème} représentant de la classe des anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'interleukine 6 indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Conformément à son libellé d'indication de l'AMM, KEVZARA en association au méthotrexate (MTX) peut être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type MTX) ou en 3^{ème} intention voire plus (échec de biothérapies). Il peut aussi être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

L'indication de KEVZARA est superposable à celle de l'autre anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab, SC et IV) en ce qui concerne la 2^{ème} ligne ou plus de traitement. En revanche, ROACTEMRA a de plus une AMM en 1^{ère} ligne (naïfs de MTX) mais n'est pas remboursable (SMR insuffisant pour la voie IV, remboursement non sollicité par le laboratoire pour la voie SC).

KEVZARA nécessite une injection toutes les 2 semaines par voie sous cutanée (SC), ROACTEMRA SC une injection par semaine. KEVZARA est disponible sous forme de seringue pré-remplie comme ROACTEMRA SC mais aussi sous forme de stylo pré-rempli. KEVZARA peut être conservé 14 jours à température ambiante contrairement à ROACTEMRA qui doit être administré dans les 8 heures une fois sorti du réfrigérateur.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KEVZARA est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). KEVZARA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée de KEVZARA est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée.

En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée.

Modification de la posologie :

Le traitement par KEVZARA doit être interrompu chez les patients qui développent une infection grave et ce jusqu'à ce que cette infection soit contrôlée.

L'instauration d'un traitement par KEVZARA n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2 000/mm³.

L'instauration d'un traitement par KEVZARA n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.

Modifications de la posologie recommandée en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP) :

Nombre absolu de neutrophiles bas (voir rubrique 5.1 du RCP)	
Paramètre biologique (cellules/mm ³)	Recommandation
NAN supérieur à 1000	Conserver la posologie de KEVZARA existante.
NAN entre 500 et 1 000	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm ³ . Le traitement par KEVZARA peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
NAN inférieur à 500	Arrêter le traitement par KEVZARA.

Nombre de plaquettes bas	
Paramètre biologique (cellules x 10 ³ /mm ³)	Recommandation
Entre 50 et 100	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10 ³ /mm ³ . Le traitement par KEVZARA peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
Inférieur à 50	Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par KEVZARA.

Anomalies des enzymes hépatiques	
Paramètre biologique	Recommandation
ALAT > 1 x et ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Envisager une modification de la posologie des DMARD associés en fonction de l'état clinique.
ALAT > 3 x et ≤ 5 x LSN	Interrompre le traitement par KEVZARA jusqu'à ce que la valeur soit < 3 x LSN. Le traitement par KEVZARA® peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
ALAT > 5 x LSN	Arrêter le traitement par KEVZARA.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection de KEVZARA, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue. Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose.

Populations spéciales

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. KEVZARA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique :

La sécurité et l'efficacité de KEVZARA n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de KEVZARA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. Selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2014³, la prise en charge repose sur 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.

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 « contrôle serré » de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini. 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 (MTX) 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, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, 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,

³ Gaujoux-Viala C. et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2014; 81:303-12.

exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

Pour le traitement de 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (éflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)⁴. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Les biomédicaments envisageables dans cette situation sont les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), des antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab **et désormais le sarilumab**), un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), le rituximab uniquement dans certaines circonstances.

- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'un biomédicament peut être proposé.

L'utilisation d'un biomédicament, quel qu'il soit, doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab compte tenu de sa supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'un premier biomédicament, la rotation vers un autre biomédicament se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des biomédicaments au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR³, la pratique médicale actuelle est le plus souvent de débuter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique et du recul de 15 ans et de l'efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

Désormais, on dispose, en plus des biothérapies, de nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases : le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ). La Commission a conseillé que le baricitinib et le tofacitinib soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'une biothérapie).

Couverture du besoin médical :

Le besoin médical dans le traitement de la PR est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

⁴ O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307-18

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEVZARA (cf. Tableau ci-dessous) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : « les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond ». Il doit être utilisé de préférence en association au MTX mais peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Parmi ces comparateurs on distingue :

6.1.1 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond classiques dont le MTX (en 2^{ème} ligne et plus)

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

Note :

L'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

6.1.2 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR, chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF (en 3^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - le tocilizumab par voie IV et par voie SC,
 - l'abatacept par voie IV et par voie SC,
 - un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).
 - le baricitinib et le tofacitinib par voie orale
- En monothérapie : le tocilizumab, le baricitinib et le tofacitinib.

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de KEVZARA actuellement disponibles dans le traitement de la PR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Inhibiteurs d'interleukines					
Anti-IL 6 (même classe pharmacothérapeutique que KEVZARA) ROACTEMRA SC 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC) Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui
	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.	07/12/2016	NA La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité ROACTEMRA 162 mg solution injectable en seringue préremplie dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable et n'est pas agréée aux collectivités dans l'indication : « 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 ».		Non
Anti-IL 6 ROACTEMRA IV 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (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. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	Oui
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est	16/12/2015	Insuffisant	N/A	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.				
Anti-IL 1 KINERET Anakinra Swedish Orphan Biovitrum	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Anti-JAK					
OLUMIANT baricitinib Lilly	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au MTX par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX, - mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.</p>	Oui
XELJANZ Tofacitinib Pfizer	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	27/09/2017	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> -la non-infériorité de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX, -l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, -et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service</p>	

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
				médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	
Anti-TNF					
HUMIRA Adalimumab <i>Abbvie</i>	<p>En association au MTX est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate - <i>le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX.</i> <p>HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.</p>	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A (naïfs)	Non
ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i>	<p>En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication)</p>	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
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
BENEPALI Etanercept <i>Biogen Idec</i>	<p>ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée</p> <p><i>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</i></p>	02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALEI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
ERELZI Etanercept <i>Sandoz</i>	<p>Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>	19/07/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
			Insuffisant	N/A	Non

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
CIMZIA Certolizumab pegol <i>UCB Pharma</i>	<p>En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate.</p> <p>CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.</p>	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui
	CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le <i>traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs)</i> .	07/09/2016	Insuffisant	N/A	Non
SIMPONI Golimumab <i>MSD France</i>	<p>En association avec le MTX, est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate - <i>le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX</i> <p>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.</p>	01/02/2012 09/11/2016 (naïfs)	Important (échec du MTX) Insuffisant (naïfs)	<p>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.</p> <p>N/A</p>	Oui Non
REMICADE Infliximab <i>MSD France</i>	<p>En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée - les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>	26/04/2006 20/07/2016 (naïfs)	Important Insuffisant	<p>En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.</p> <p>N/A</p>	Oui Non
FLIXABI Infliximab <i>Biogen</i>		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Oui
INFLECTRA Infliximab <i>Hospira France</i>		19/10/2016 (naïfs) 21/01/2015	Insuffisant Important	N/A En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistant).	Non Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
REMSIMA Infliximab Celtrion		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	18/07/2007 14/0/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCEA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC 125 mg, solution injectable Abatacept Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCEA en perfusion intraveineuse.	Oui
Anti-lymphocytes B					
MABTHERA Rituximab Roche	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui
TRUXIMA Rituximab		18/07/2007	Important	Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (13 décembre 2006).	
		19/04/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Biogaran				rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	
RIXATHON Rituximab Sandoz		27/09/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA solution à diluer pour perfusion.	En cours

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KEVZARA sont l'ensemble des médicaments cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

En plus de l'union européenne, KEVZARA dispose d'une AMM en Islande, Norvège, Canada et aux États-Unis.

Prise en charge

A la date de rédaction de ce document et selon les informations transmises par le laboratoire, KEVZARA est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, aux USA. L'évaluation de KEVZARA en vue de sa prise en charge est en cours en Belgique, en Italie et en Espagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'efficacité de KEVZARA (sarilumab) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) aux deux posologies validées (posologie usuelle de 200 mg/2 semaines et en cas de neutropénie, posologie recommandée de 150 mg) a été principalement évaluée dans trois études cliniques. Deux de ces études ont été contrôlées versus placebo (MOBILITY⁵, TARGET⁶) et une versus comparateur actif, l'adalimumab (MONARCH)⁷.

Le laboratoire a aussi fourni :

- les résultats intermédiaires de la phase d'extension ouverte à 5 ans actuellement en cours des études de phase II et III ayant évalué le sarilumab (EXTEND) dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme (N = 2023),
- les résultats de deux comparaisons indirectes en réseau versus les autres traitements de fond (DMARD) dont le tocilizumab (autre anti-IL 6, même classe).

A noter que le laboratoire a fait état d'autres études ne pouvant pas être prises en compte pour évaluer l'efficacité du sarilumab en raison de leurs limites :

- l'étude (ASCERTAIN) à 24 semaines dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du sarilumab + csDMARD (traitement de fond conventionnel) comparativement au tocilizumab IV ; l'efficacité n'était qu'un objectif exploratoire (pas de calcul formel du nombre de sujets nécessaires). Les patients étaient en échec à un ou plusieurs anti-TNF. La posologie du tocilizumab dans cette étude (4 mg/kg) était inférieure à celle autorisée en Europe (8 mg/kg), seules les données de tolérance ont été intégrées à l'extension ouverte (EXTEND).
- l'étude COMPARE dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sarilumab + MTX versus étanercept + MTX, chez des patients atteints de PR active modérée à sévère et répondeurs inadéquats à l'association adalimumab 40 mg Q2W + MTX. Cependant, en raison d'un retard important dans l'inclusion, cette étude a été interrompue de façon prématuée.

⁵Genovese MC et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase iii study. Arthritis Rheumatol 2015;67:1424-37

⁶Fleishmann R et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2017;69:277-90

⁷Burmester GR et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis.2017 ;76(5):840-7

Tableau 2. Méthodologie des trois principales études cliniques ayant évalué l'efficacité du sarilumab dans la PR

	<u>Réponse inadéquate au MTX (méthotrexate)</u> MOBILITY Partie B ⁸ (Cohorte 2) 07/03/2011 au 08/10/2013	<u>Echec (réponse inadéquate ou intolérance)</u> <u>d'au moins un anti-TNF</u> TARGET 29/10/2012 au 23/03/2015	<u>Intolérants au MTX ou poursuite du</u> <u>traitement inadaptée MONARCH⁹</u> 11/02/2015 au 20/01/2016
Type d'étude	Contrôlée versus placebo , randomisée en double aveugle en 2 parties	Contrôlée versus placebo +csDMARD randomisée, en double aveugle	Contrôlée versus adalimumab randomisée, en double aveugle
Objectif principal	Supériorité du sarilumab + MTX par rapport au placebo+MTX	Supériorité du sarilumab + csDMARD par rapport au placebo+csDMARD	Supériorité du sarilumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab en monothérapie
Effectif	1197 patients ont été randomisés et traités dans la cohorte 2	546 patients ont été randomisés et traités	369 ont été randomisés et traités
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes (>18 ans et <75 ans) - PR active, ≥ 3 mois et de statut fonctionnel ACR de classe I à III, modérée à sévère définie : NAD (nombre d'articulations douloureuses) ≥ 8/68, NAG (nombre d'articulations gonflées) ≥ 6/66 et CRP¹⁰ > 10 mg/L - Au moins 1 érosion osseuse ou avoir des anticorps anti-CCP¹¹, ou des FR¹² positifs - Traitemen continu par MTX ≥12 semaines et à dose stable ≥ 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes - PR active, ≥ 6 mois selon ACR/EULAR 2010 et de classe I à III, modérée à sévère, définie comme NAD ≥ 8/68, NAG ≥ 6/66 et CRP ≥ 8 mg/L - Antécédent d'échec et/ou intolérance à au moins un anti TNF - Traitemen continu par csDMARD ≥ 12 semaines et à posologie stable ≥ 6 semaines. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes - PR ≥ 3 mois selon ACR/EULAR 2010 et de classe I à III - PR active, définie comme NAD ≥ 8/68, NAG ≥ 6/66 et CRP ≥ 8 mg/L ou VS ≥ 28 mm/h. DAS28-VS > 5,1 - Patients considérés par l'investigateur comme intolérants au MTX ou chez qui un traitement continu par MTX n'était pas recommandé ou avec une réponse inadéquate à la suite d'un traitement continu par MTX ≥ 12 semaines
Parmi les critères de non-inclusion	Traitemen concomitant par csDMARD (traitements de fond conventionnels)/ immunosupresseur autre que le MTX Antécédent de non-réponse à un anti-TNF ou une autre biothérapie	Traitemen concomitant avec tout autre csDMARD que ceux autorisés, Antécédent de traitemen avec anti-TNF datant de moins de 5 demi-vies, immunosupresseurs, incluant (mais ne se limitant pas) le rituximab, anti-IL6 et/ou anti-récepteurs à l'IL6	Antécédent de traitemen ou traitemen actuel par biologique ou inhibiteur de Janus kinase, csDMARD ou immunosupresseurs
Traitemen de fond	MTX une fois par semaine à dose stable	csDMARD : méthotrexate (MTX), salazopyrine (SSZ), léflunomide (LEF) ou	Aucun

⁸ L'étude MOBILITY a couplé deux études successives en une (modèle seamless), une étude de phase II de recherche de dose (partie A) qui était qui a permis de retenir 2 posologies pour le sarilumab 150 mg et 200 mg/2 semaines et une étude phase III (partie B) d'efficacité et de tolérance, seuls les résultats de la partie B ont été décrits par le laboratoire.

¹⁰ Protéine C réactive

¹¹ Peptide cyclique citrulliné

¹² Facteur rhumatoïde

associé		hydroxychloroquine (HCQ)	
Schémas thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> - sarilumab 150 mg (1 injection SC/2 semaines-Q2W) + placebo - sarilumab 200 mg (1 injection SC/Q2W) + placebo - placebo (1 injection SC/semaine). <p>Traitements de secours autorisés à partir de S16 pour les non répondeurs (pas d'amélioration $\geq 20\%$ du NAD et NAG à la suite de 2 évaluations consécutives), par sarilumab 200 mg Q2W ou tout autre médicament de secours spécifié dans le protocole. Ces patients ont été considérés comme non répondeurs dans l'analyse d'efficacité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - sarilumab 150 mg Q2W + csDMARD - sarilumab 200 mg Q2W + csDMARD - placebo + csDMARD <p>Traitements de secours autorisés à partir de S12.</p>	<p>sarilumab 200 mg Q2W + placebo adalimumab 40 mg Q2W + placebo</p> <p>Après 16 semaines et jusqu'à la 23ème semaine, la dose d'adalimumab pouvait être augmentée à 40 mg par semaine si la réponse était jugée insuffisante.</p>
Durée du traitement	52 semaines	24 semaines	24 semaines
Critères principaux de jugement	<p>Trois Co-critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réponse ACR20¹³ à S24 ; - HAQ-DI¹⁴ à S16 - score mTSS¹⁵ à S52 	<p>Deux co-critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • réponse ACR 20 à S24. • HAQ-DI à S12. 	DAS28-VS à S24

¹³ American College of Rheumatology. Les réponses ACR sont évaluées selon l'échelle qui comprend 7 variables : nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées mesuré sur 28 articulations, marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP ou VS), évaluation de la douleur par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (EVA), évaluation par le patient de sa fonction physique (selon l'indice HAQ-DI). Une réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20%.

¹⁴ L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

¹⁵ Score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) évalue radiologiquement l'érosion (0 à 5 ou 0 à 10 pour les pieds) et le pincement de l'interligne articulaire (0 à 4) de 3 zones articulaires: les mains, les poignets et les pieds. Il s'agit de la somme du score d'érosion osseuse (quantifié de 0 à 280) sur 44 articulations et du score de pincement de l'interligne articulaire (quantifié de 0 à 168) sur 42 articulations, pour un score maximal de 448. Plus le score est élevé plus les lésions articulaires sont sévères.

Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire majeur</u> : réponse ACR 70 pendant une période ≥ 6 mois ;</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires (selon l'ordre hiérarchique de l'analyse statistique)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS28¹⁶-CRP à S24 • ACR50 à S24 • ACR70 à S24 • Rémission DAS28-CRP $\leq 2,6$ à S24 • HAQ-DI à S52 • mTSS à S52 • CDAI¹⁷ à S24 • FACIT¹⁸ à S24 et S52 • Evaluation du SF-36¹⁹ physique et mentale à S24 et à S52 • Pourcentage d'arrêts de travail à S12 et à S52 • Evaluation du sommeil (EVA) à S24 et S52 	<p><u>Critères de jugement secondaires selon l'ordre hiérarchique suivant</u> :</p> <p><u>Efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS28-CRP à S24; • ACR50 à S24 ; • ACR70 à S24; • Rémission DAS28-CRP $< 2,6$ à S24 ; • CDAI à S24; • HAQ-DI à S24; <p><u>Qualité de vie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 PCS à S24; • SF-36 MCS à S24; • FACIT-Fatigue à S24; • Raideur articulaire matinale à S24 ; • WPS-RA à S24; • RAID à S24; • EQ-5D-3L à S24 	<p><u>Critères de jugement secondaires selon l'ordre hiérarchique suivant</u> :</p> <p><u>Efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rémission DAS28-VS $< 2,6$ à S24 ; - score DAS28-VS $< 3,2$ à S24 ; - ACR50 à S24 ; - ACR70 à S24 ; - ACR20 à S24 ; - HAQ-DI à S24 ; - CDAI à S24 ; - rémission CDAI $\leq 2,8$ à S24 ; <p><u>Qualité de vie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SF-36 PCS à S24 ; - FACIT-Fatigue à S24 ; - SF-36 MCS à S24.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Basé sur le score mTSS. Avec un risque alpha de 0,025 (2 posologies testées), une puissance de 90%, une aggravation moyenne du score mTSS à S52 estimée à 1,10 avec placebo + MTX et 0,35 avec les 2 doses de sarilumab + MTX (basée sur les résultats de l'étude LITHE ayant évalué ayant évalué le tocilizumab), 372 patients par groupe ont été jugés nécessaires. Le pourcentage de données manquantes a été estimé à 15%. Par ailleurs, il était attendu un taux de répondeurs ACR 20 de 27% avec le placebo + MTX et de 51% avec sarilumab+ MTX (puissance $> 99\%$). Enfin, une amélioration du score</p>	<p>Basé sur la variation de l'HAQ-DI à S24. Basé sur les résultats du tocilizumab, il était attendu sur l'HAQ-DI à S24 une variation de 0,05 avec le placebo et 0,35 avec le sarilumab. Avec un risque alpha de 0,025, une puissance de 90%, 174 patients par groupe ont été jugés nécessaires.</p> <p>Suite à un amendement au protocole, le calendrier d'évaluation de HAQ-DI a été modifié de 24 semaines à 12 semaines. En maintenant l'effectif de 174 patients par</p>	<p>Basé sur la variation du DAS28-VS à S24 (différence attendue de 0,6 entre les 2 groupes estimée à partir de l'étude ADACTA ayant comparé le tocilizumab à l'adalimumab) ;</p> <p>$\alpha = 0,05$, puissance de 90%.</p> <p>170 patients par groupe de traitement ont été jugés nécessaires.</p>

¹⁶ Le Score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS $> 5,1$ signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS $< 3,2$ indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS $< 2,6$ indique la rémission de la maladie.

¹⁷ L'indice d'activité clinique de la maladie évalue la rémission clinique de la PR. Il s'agit de la somme numérique de quatre scores individuels : (nombre d'articulations douloureuses/28 articulations, nombre d'articulations gonflées/28 articulations, évaluation de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin (EVA). Le CDAI varie de 0 à 76. La rémission CDAI est définie pour un score $\leq 2,8$.

¹⁸ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il comprend 13 items cotés chacun de 0 à 4. Plus le score est élevé plus le niveau de fatigue est faible.

¹⁹ Short Form health survey. Le score générique multi-dimensionnel SF-36 de qualité de vie, évalue à travers 36 questions patients, 8 aspects de la forme physique et mentale du patient, dont 4 aspects physiques (fonction physique, atteinte physique, douleur corporelle et santé générale) et 4 aspects mentaux (vitalité, sociabilité, atteinte émotionnelle et santé mentale). Deux scores ont été calculés : PCS (score résumé physique) et MCS (score résumé mental). Le score SF-36 est quantifié de 0 à 100. L'augmentation du score est associée à une meilleure qualité de vie.

	<p>HAQ-DI par rapport au placebo + MTX de 0,3 pour chaque groupe de traitement par sarilumab + MTX était attendue (puissance de 98%).</p>	<p>groupe, il était attendu (sur la base des résultats de MOBILITY), une puissance de 90% sur l'HAQ-DI à S12 avec une différence versus placebo de 0,2 avec le 150 mg et de 0,28 avec le 200 mg. Sur l'ACR 20 à S24, il était attendu un taux de répondeurs de 20% avec le placebo et 50% dans les groupes de traitement par sarilumab.</p>	
Analyses statistiques	<p>Analyse en ITT définie par l'ensemble des patients randomisés dans la cohorte 2.</p> <p>Ajustement par procédure hiérarchique selon l'ordre préétabli sur les co-critères de jugement principaux et le 1^{er} critère de jugement secondaire principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. ACR20 à S24 ; 2. HAQ-DI à S16 3. mTSS à S52 4. Pourcentage de patients ayant obtenu et maintenu une réponse ACR70 pendant au moins 24 semaines, à S 52 <p>Une analyse hiérarchique des critères secondaires à S24 et S52 a été réalisée. p <0,025.</p>	<p>Analyse en ITT définie par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p>Ajustement par procédure hiérarchique sur les 2 co-critères de jugement principaux a été réalisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1- ACR 20 à S24 ; 2- HAQ-DI à S12. <p>Une analyse hiérarchique des critères secondaires à S24 a été réalisée, p<0,025.</p>	<p>Analyse en ITT définie par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p>Une analyse hiérarchique des critères secondaires à S24 a été réalisée, p < 0,05.</p>

8.1.1 Etude MOBILITY Partie B (réponse inadéquate ou intolérance au MTX, sarilumab en association au MTX versus placebo+MTX)

➤ **Répartition des patients**

Sur les 1197 patients randomisés, 398 ont été traités par placebo +MTX, 400 par sarilumab 150 mg+MTX et 399 par sarilumab 200 mg+MTX. La proportion de patients ayant terminé les 52 semaines de l'étude a été de 81%. Les traitements de secours ont été administrés à 39% des patients du groupe placebo, à 13,7% des patients sous sarilumab 150 mg et à 11,5% de ceux sous sarilumab 200 mg.

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. Les patients inclus étaient majoritairement (82%) des femmes, d'âge moyen 51 ans et avaient une PR diagnostiquée depuis en moyenne 9 ans. Concernant les traitements antérieurs²⁰, 27,9% avaient été traités par un traitement de fond biologique (bDMARD).

➤ **Résultats**

A 6 mois, la réponse ACR 20 (co-critère de jugement principal) dans les groupes sarilumab 150 mg/Q2W et 200 mg/Q2W en association au MTX a été supérieure à celle du groupe placebo + MTX. La supériorité des deux posologies de sarilumab+MTX au placebo+MTX a aussi été démontrée sur les deux autres co-critères principaux de jugement (HAQ-DI et le score radiographique mTSS) évalués selon l'ordre hiérarchique préétabli.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les 3 critères principaux de jugement hiérarchisés (population ITT) - étude MOBILITY partie 2

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo+MTX	sarilumab 150 mg/Q2W+MTX	sarilumab 200 mg/Q2W+MTX
Co-critère de jugement principal = ACR 20 à 6 mois			
n/N (%) OR versus placebo (IC 95%) P	133/398 (33,4) 2,77 [2,08 ; - 3,70] <0,0001	232/400 (58) 2,77 [2,08 ; - 3,70] <0,0001	265/399 (66,4) 3,975 [2,96 ; - 5,34] <0,0001
Co-critère de jugement principal = HAQ-DI à 4 mois			
Variation entre l'inclusion et 4 mois* (ET) Différence versus placebo [IC 95%] P	-0,29 (0,03) -0,23 [-0,31 ; -0,16] < 0,0001	-0,53 (0,03) -0,26 [-0,34 ; -0,18] < 0,0001	-0,55 (0,03) -0,26 [-0,34 ; -0,18] < 0,0001
Co-critère de jugement principal = Progression radiographique mTSS à 1 an			
N Variation du mTSS (ET) p	352 2,78 (7,73) < 0,0001	352 0,90 (4,66) < 0,0001	359 0,25 (4,61) < 0,0001

* ajustée par la méthode des moindres carrés

Seuil de significativité fixé à 0,025

Les différences absolues observées entre le sarilumab 150 mg et le placebo sur l'ACR 20 (24,6%) et entre le sarilumab 200 mg et le placebo (33%) ont été conformes à celle attendue de 24%.

Les différences observées entre les groupes sarilumab et le placebo sur l'HAQ-DI ont été inférieures à la différence attendue de 0,3 points selon le calcul de l'effectif. Sur le critère radiographique ayant déterminé le calcul du nombre de sujets nécessaires, il était attendu une différence de 0,75 points, cette différence a été atteinte.

Les résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité dont l'ACR 70, critère secondaire majeur et de qualité de vie analysés selon l'ordre hiérarchique préétabli sont présentés dans le tableau 4. Le dernier critère statistiquement significatif a été le score résumé physique PCS du score de qualité de vie SF-36 à la semaine 52. Compte tenu de ce résultat non significatif, la

²⁰ Selon le rapport de l'étude, l'ensemble des DMARD antérieurement reçus n'a pas été documenté de manière exhaustive

séquence hiérarchique a été arrêtée. En conséquence, les résultats sur les autres critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et ne peuvent être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

Tableau 4. Résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité et de qualité de vie hiérarchisés (population ITT) - étude MOBILITY partie 2

Critères secondaires	Placebo + MTX (N=398)	sarilumab 150 mg + MTX (N=400)	sarilumab 200 mg + MTX (N=399)
ACR70 à S24 (critère secondaire majeur)	29 (7,3%)	79 (19,8%) < 0,0001	99 (24,8%) < 0,0001
DAS28-CRP à S24	-1,17 (0,08)	-2,45 (0,08) < 0,0001	-2,82 (0,07) < 0,0001
ACR50 à S24	66 (16,6%)	148 (37%) < 0,0001	182 (45,6%) < 0,0001
Rémission DAS28-CRP à S24	40 (10,1%)	111 (27,8%) < 0,0001	136 (34,1%) < 0,0001
AUC HAQ-DI à S52	-0,25 (0,02)	-0,47 (0,02) < 0,0001	-0,50 (0,02) < 0,0001
Absence de progression mTSS à S52	154 (38,7%)	191 (47,8%) 0,0081	222 (55,6%) < 0,0001
CDAI à S24	-14,47 (0,81)	-23,89 (0,77) < 0,0001	-25,79 (0,77) < 0,0001
FACIT fatigue à S24	5,80 (0,48)	8,61 (0,45) < 0,0001	9,15 (0,45) < 0,0001
SF36-PCS à S24	5,15 (0,50)	8,01 (0,45) < 0,0001	8,35 (0,45) < 0,0001
SF36-MCS à S24	3,90 (0,61)	5,70 (0,56) NS	8,17 (0,552)
WPAI à S12	-10,01 (2,84)	-19,61 (2,73)	-17,24 (2,83)
Sommeil à S24	-14,30 (1,44)	-21,79 (1,34)	-22,29 (1,33)
FACIT fatigue à S52	6,06 (0,54)	9,09 (0,49)	9,20 (0,49)
SF36-PCS à S52	5,55 (0,55)	9,21 (0,48)	9,08 (0,48)
SF36-MCS à S52	5,50 (0,69)	7,10 (0,60)	8,40 (0,59)
Sommeil à S52	-17,55 (1,60)	-23,76 (1,40)	-24,17 (1,41)
WPAI à S52	-16,83 (3,83)	-21,79 (3,24)	-25,60 (3,01)

8.1.2 Etude TARGET (échec d'au moins un anti-TNF, sarilumab+csDMARD versus placebo +csDMARD)

➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. Les patients inclus étaient des femmes à 82%, d'âge moyen de 52,9 ans et avaient une PR diagnostiquée depuis en moyenne 12 ans. La totalité des patients avaient reçu au moins un anti-TNF : 504 (92,3%) étaient insuffisamment répondeurs et 42 (7,7%) étaient intolérants selon l'investigateur. A l'inclusion, 85,7% des patients étaient traités par MTX.

➤ Résultats

A 6 mois, la réponse ACR 20 (co-critère de jugement principal) dans les groupes sarilumab 150 mg/Q2W et 200 mg/Q2W en association à un csDMARD a été supérieure à celle du groupe placebo + csDMARD. La supériorité des deux posologies de sarilumab+ csDMARD au placebo+ csDMARD a aussi été démontrée sur le deuxième co-critère principal de jugement (HAQ-DI à 3 mois).

La différence absolue observée sur l'HAQ-DI a été conforme à celle attendue avec le dosage à 150 mg (0,20 versus 0,20) mais pas avec le dosage à 200 mg (0,21 versus 0,28 attendue). Sur

l'ACR 20, les différences ont été inférieures à celle attendue de 30% : 27% avec le dosage à 200 mg et 22% avec celui à 150 mg.

Tableau 5. Résultats sur les co-critères principaux de jugement (population ITT), étude TARGET

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo+csDMARD	sarilumab 150 mg/Q2W+csDMARD	sarilumab 200 mg/Q2W+csDMARD
Co-critère de jugement principal = ACR 20 à 6 mois			
n/N (%) OR versus placebo (IC 95%) p	61/181 (33,7)	101/181 (55,8) 2,71 [1,73-4,25] < 0,0001	112/184 (60,9) 3,28 [2,11-5,11] <0,0001
Co-critère de jugement principal = HAQ-DI à 3 mois			
Variation entre l'inclusion et 3 mois* (ET) Différence versus placebo [IC 95%] p	-0,26 (0,043)	-0,46 (0,044) -0,20 [-0,32 ; -0,09] 0,0007	-0,47 (0,043) -0,21 [-0,32 ; -0,09] 0,0004

* ajustée par la méthode des moindres carrés

Les résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité et de qualité de vie analysés selon l'ordre hiérarchique préétabli sont présentés dans le tableau 6. Le dernier critère statistiquement significatif en faveur des groupes de traitement sarilumab a été le score résumé physique PCS du score de qualité de vie SF-36 à la semaine 24.

Tableau 6. Résultats de l'analyse hiérarchique sur les critères secondaires à la semaine 24 – Population ITT - TARGET

Critères secondaires à S24	Placebo + csDMARD (N=181)	sarilumab 150 mg + csDMARD (N=181)	sarilumab 200 mg + csDMARD (N=184)
DAS28-CRP p	-1,38 (0,12)	-2,35 (0,11) < 0,0001	-2,82 (0,11) < 0,0001
ACR50 p	33 (18,2%)	67 (37%) < 0,0001	75 (40,8%) < 0,0001
ACR70 p	13 (7,2%)	36 (19,9%) 0,0002	30 (16,3%) 0,0056
Rémission DAS28-CRP p	13 (7,2%)	45 (24,9%) < 0,0001	53 (28,8%) < 0,0001
CDAI p	-16,35 (1,12)	-23,65 (1,14) < 0,0001	-26,08 (1,11) < 0,0001
HAQ-DI p	-0,34 (0,05)	-0,52 (0,05) 0,0078	-0,58 (0,05) 0,0004
SF36-PCS p	4,40 (0,69)	7,65 (0,65) 0,0004	8,48 (0,63) < 0,0001
SF36-MCS p	4,74 (0,90)	6,26 (0,85) NS	6,76 (0,82) NS
FACIT fatigue	6,82 (0,86)	9,86 (0,80)	10,06 (0,78)
Raideur matinale	-21,66 (2,39)	-32,30 (2,23)	-33,79 (2,15)
RAID	-1,8 (0,20)	-2,55 (0,19)	-2,80 (0,18)
EQ-5D-3L	0,19 (0,02)	0,29 (0,023)	0,34 (0,02)

8.1.3 Etude MONARCH (versus adalimumab en monothérapie, intolérants au MTX ou poursuite du traitement par MTX inadaptée)

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. Les patients inclus étaient des femmes à 80%, d'âge moyen de 52,2 ans et avaient une PR diagnostiquée depuis en moyenne 7 ans. L'ensemble des patients de l'étude a été précédemment traité par MTX (seul ou en association) :

- 55,7% (n=103) des patients du groupe adalimumab et 52,7% (n=97) des patients du groupe sarilumab ont été considérés comme répondeurs inadéquats,
- la poursuite d'un traitement par MTX n'était pas recommandée chez un patient du groupe sarilumab,
- 43,8% (n=81) des patients du groupe adalimumab et 47,3% (n=87) des patients du groupe sarilumab ont été considérés comme intolérants au MTX

➤ **Résultats**

A 6 mois, la supériorité du sarilumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab en monothérapie a été démontrée en termes de réduction de l'activité de la maladie évaluée par le score DAS 28 (critère principal de jugement). La différence observée de 1 point a été conforme à celle attendue de 0,6 points.

Tableau 7. Résultats sur le critère principal de jugement (population ITT), étude MONARCH

	adalimumab (N=185)	sarilumab (N=184)
Variation moyenne DAS28-VS à 6 mois* (ET) Δ, IC à 95% p vs adalimumab	-2,20 (0,11)	-3,28 (0,10) -1,08, [-1,36 ;-0,79] < 0,0001

* ajustée par la méthode des moindres carrés

Les résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité et de qualité de vie analysés selon l'ordre hiérarchique préétabli sont présentés dans le tableau 8. Le dernier critère statistiquement significatif a été le score résumé physique PCS du score de qualité de vie SF-36. Compte tenu de ce résultat non significatif, la séquence hiérarchique a été arrêtée. En conséquence, les résultats sur les autres critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et ne peuvent être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

Tableau 8. Résultats de l'analyse hiérarchique sur les critères secondaires à la semaine 24 – Population ITT - MONARCH

Critères de jugement secondaires	Groupe adalimumab N= 185	Groupe sarilumab N=184	p
Rémission DAS28-VS	13 (7)	49 (26,6)	<0,0001
Pourcentages de patients répondeurs ACR50	55 (29,7%)	84 (45,7%)	0,0017
Pourcentages de patients répondeurs ACR70	22 (11,9%)	43 (23,4%)	0,0036
Pourcentages de patients répondeurs ACR20	108 (58,4%)	132 (71,7%)	0,0074
HAQ-DI	-0,43 (0,04)	-0,61 (0,05)	0,0037
Echelle SF-36 - PCS	6,09 (0,55)	8,74 (0,55)	0,0006
Echelle FACIT Fatigue	8,41 (0,71)	10,18 (0,70)	NS
Echelle SF-36 - MCS	6,83 (0,77)	7,86 (0,77)	NS

8.1.4 Résultats intermédiaires de la phase d'extension ouverte actuellement en cours (étude EXTEND)

Les résultats de l'analyse intermédiaire à 264 semaines (5 ans et demi) ont suggéré un maintien de l'efficacité du sarilumab.

8.1.5 Comparaisons indirectes

Le laboratoire a proposé deux méta-analyses en réseau de comparaison indirecte (résultats non publiés) dont :

- l'une en réseau, utilisant une approche bayésienne (modèles à effets fixes et à effets aléatoires) avec ajustement par régression sur la réponse observée sous placebo, a comparé le sarilumab aux autres DMARD chez les patients insuffisamment répondeurs aux csDMARD et insuffisamment répondeurs aux anti-TNF.
- l'autre, ajustée par matching (MAIC) a comparé le sarilumab uniquement au tocilizumab IV. Cette approche a utilisé les données individuelles des essais du sarilumab et les données agrégées rapportées dans les essais ayant évalué le tocilizumab. Après appariement sur les caractéristiques de base, les estimations de l'effet du sarilumab obtenues au niveau individuel ont été comparées aux résultats du tocilizumab obtenues sur données résumées. La méta-analyse n'a retenu aucune étude évaluant la forme SC au motif que les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de ces études étaient différentes de celles des études portant sur le sarilumab.

Ces deux méta-analyses qui ont globalement mis en évidence l'absence de différence statistiquement significative entre le sarilumab et les autres DMARD y compris le tocilizumab SC et IV. Elles ne permettent pas de conclure à une efficacité « comparable » car l'interprétation statistique d'une différence non significative est l'impossibilité de conclure. Aucune conclusion en termes de non-infériorité ou d'équivalence ne peut être formulée car une approche spécifique aurait été nécessaire

En conclusion, la Commission souligne que ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet de KEVZARA par rapport au tocilizumab d'une part et à l'ensemble des autres DMARD évalués d'autre part, compte tenu des limites identifiées.

Pour la méta-analyse en réseau ajustée versus le tocilizumab, on peut relever :

- un risque élevé de biais a été observé en termes de rendu des résultats dans les études sur le tocilizumab. Tous les résultats pré-spécifiés et explicités n'ont pas été rapportés dans ces études.
- une limite importante relevée a été le fait que certains facteurs d'ajustement connus n'ont pas été pris en compte (ex observance). De plus, les facteurs prédictifs encore non connus à ce jour n'ont pas été pris en compte.
- un critère pertinent de jugement de l'efficacité, le critère radiologique n'a pas été évalué dans cette méta-analyse, ce qui est regrettable.
- l'interprétation de l'absence de différence doit être discutée. Il est impossible de garantir que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante car celle-ci est tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque essai, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons directes des essais.

Pour la méta-analyse en réseau versus l'ensemble des DMARD, on peut relever :

- la difficulté d'interprétation des résultats non significatifs (puissance cf. ci-dessus),
- la multiplicité des critères de jugement (une dizaine) exposant à une consommation excessive du risque alpha et à des conclusions erronées quant à la significativité de certains résultats,
- l'utilisation de techniques de modélisation statistique (ici modèles de régression) sans véritable plausibilité clinique ou thérapeutique dont plusieurs limites sont à souligner notamment :
 - une incertitude quant à l'interchangeabilité des patients et/ou des modèles selon les études et à une répartition identique des variables pronostiques et prédictives entre les études et,
 - l'absence de gestion de l'éventuelle hétérogénéité des effets thérapeutiques entre les études.

08.2 Tolérance

Les données de tolérance du sarilumab portent sur 3354 patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours des études cliniques de phase II ou III.

Au cours études versus placebo, la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 70,5% avec le 150 mg et 73,8% avec le 200 mg et 57,2% avec le placebo. Les arrêts de traitement pour EI ont été plus fréquents avec le sarilumab (11,1% avec le 150 mg et 12,6% avec le 200 mg) qu'avec le placebo (4,7%).

Dans l'étude versus adalimumab, l'incidence des EI a été de 64,1% avec le sarilumab 200 mg versus 63,6% avec l'adalimumab. Celle des arrêts de traitements de 6% avec le sarilumab 200 mg versus 7,1% avec l'adalimumab.

Dans ces études, le sarilumab a été principalement associé à la survenue d'infections, de neutropénie et de thrombocytopénie, à l'augmentation des transaminases et des lipides, des réactions au site d'injection. Quelques cas de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante par AINS et/ou corticoïdes.

Dans les études contrôlées versus placebo, les taux d'infections ont été de 84,5 événements pour 100 patients-années²¹ avec le sarilumab 200 mg, 81 avec le sarilumab 150 mg et 75,1 avec le placebo. Les infections les plus fréquemment rapportées (5 à 7% des patients) ont été des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires et des rhinopharyngites. Les taux d'infections graves ont été de 4,3 événements pour 100 patients-années avec le sarilumab 200 mg, 3 avec le sarilumab 150 mg, et 3,1 avec le placebo. Les infections graves les plus fréquemment rapportées ont été la pneumonie et la cellulite. Concernant les infections opportunistes, des cas de zona ont été rapportés dans les études versus placebo, incidence de 1,1 événement pour 100 patients-années avec le sarilumab 200 mg, 0,9 avec le sarilumab 150 mg et 0,8 avec le placebo. Au cours de la phase d'extension (EXTEND), une infection opportuniste a été rapportée chez 39 patients. Elle a entraîné l'arrêt du traitement chez 35 patients (28 zonas, 4 tuberculoses, 5 infections fongiques à *Candida*, 4 infections à *Pseudomonas aeruginosa* et 1 infection à streptocoque). Au cours de l'étude versus adalimumab, 2 infections opportunistes ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportées, un zona sous sarilumab et une tuberculose sous adalimumab.

Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous de 1000/mm³ ont été rapportées chez 3,6% des patients traités par le sarilumab 150 mg + DMARD et 6,4% de ceux traités par sarilumab 200 mg. La réduction du nombre de neutrophiles n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo. Une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 100 x 10³/mm³ a été rapportée chez 0,6% des patients traités par sarilumab 150 mg, 1,2% par le 200 mg. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARD. Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes. Au cours de l'étude versus adalimumab, des arrêts de traitement pour neutropénie ont été rapportés chez 5 patients du groupe sarilumab et 2 du groupe adalimumab.

Des élévations des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) ont été rapportées. Elles n'ont pas été associées à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique.

Concernant les paramètres lipidiques, il a été observé une augmentation à la semaine 4 du taux moyen de LDL (augmentation de 14 mg/dl), du taux moyen de triglycérides (augmentation de 23 mg/dl) et du taux moyen de HDL (augmentation de 3 mg/dl). Après la semaine 4, aucune nouvelle augmentation n'a été observée.

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par sarilumab en association à un DMARD. Au cours des études, contrôlées versus placebo, un patient traité par sarilumab + csDMARD a eu une perforation gastro-intestinale, aucun du groupe placebo. Au cours

²¹ RCP

de la phase d'extension, 13 patients (0,7%) traités par sarilumab + csDMARD ont eu une perforation gastro-intestinale ou une complication de diverticulite dont 11 ont été jugés graves par l'investigateur. La plupart des patients recevaient aussi des AINS et des corticoïdes. Aucun cas n'a été rapporté dans la population traitée en monothérapie.

Dans les études contrôlées versus placebo, la proportion de patients pour lesquels le traitement a été interrompu en raison de réactions d'hypersensibilité a été supérieure chez ceux traités par sarilumab (0,5% dans le groupe 150 mg et 0,9% dans le groupe 200 mg) par rapport à ceux recevant le placebo (0,2%).

Dans les études contrôlées versus placebo, des réactions au site d'injection (comprenant érythème et prurit) ont été rapportées chez 8% des patients traités par le sarilumab 150 mg, 9,5% par le sarilumab 200 mg et 1,4% avec le placebo. Chez trois patients, le traitement par sarilumab a été interrompu en raison de réactions au site d'injection. Au cours de la phase d'extension, 151 patients (8,2%) ont rapporté une réaction au site d'injection. Le traitement a été arrêté chez 8 patients (0,4%). Dans l'étude versus adalimumab, 9,2% des patients traités par sarilumab ont rapporté une réaction au site d'injection versus 4,3% des patients traités par adalimumab, le traitement a été arrêté chez 2 patients sous sarilumab.

Au cours des études versus placebo, des cancers ont été rapportés chez 0,8% des patients traités par le sarilumab 150 mg, 0,6% par le sarilumab 200 mg et 0,5% sous placebo. Au cours de la phase d'extension, 30 cancers ont été rapportés avec le sarilumab. Les plus fréquents étaient des carcinomes basocellulaires. Au cours de l'étude versus adalimumab, un carcinome basocellulaire a été rapporté avec l'adalimumab.

Dans la population contrôlée versus placebo, 5,6% des patients traités par le 150 mg, 4% par le 200 mg, et 2% par le placebo ont eu des anticorps anti-médicaments. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1,6% des patients traités par sarilumab 150 mg, 1% par sarilumab 200 mg, et 0,2% avec le placebo. Aucune corrélation n'a été observée entre la formation d'anticorps anti sarilumab et une perte d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables.

Un décès considéré comme d'origine cardiovasculaire (dissection aortique) a été rapporté, au cours de la phase double-aveugle de 24 semaines, chez une patiente de 61 ans (antécédents d'obésité, anémie, d'hypertension, syndrome de cushing) traitée par sarilumab. Au cours de la phase d'extension ouverte, une patiente de 42 ans qui avait été traitée pendant 24 semaines par de l'adalimumab, est décédée (cancer de l'ovaire) après avoir reçu deux doses de sarilumab.

L'ensemble de ces risques sont intégrés dans le plan de gestion des risques.

Résumé des risques	
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves- Réactions d'hypersensibilité- Neutropénies- Perforations gastro-intestinales
Risques potentiels identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Thrombocytopénie et risque potentiel hémorragique ;- Atteinte hépatique clinique ;- Anomalies lipidiques et augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs- Affections malignes
Informations importantes manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez la femme enceinte et chez la femme allaitante ;- Utilisation pédiatrique ;- Utilisation chez les personnes âgées ;- Utilisation chez les patients infectés par les virus de l'hépatite B ou C ;- Utilisation chez les patients infectés par le VIH ;- Taux d'immunoglobulines après traitement par sarilumab ;- Utilisation de vaccins chez les patients traités par sarilumab.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KEVZARA (sarilumab), administré par voie sous cutanée une fois toutes les 2 semaines, ont été principalement évaluées dans trois études randomisées, en double aveugle, dont deux contrôlées versus placebo (études MOBILITY et TARGET) et une étude versus comparateur actif, l'adalimumab (étude MONARCH).

Dans l'étude MOBILITY, réalisée chez 1 197 patients atteints de PR ayant eu une réponse clinique inadéquate au MTX, la supériorité du sarilumab aux posologies de 200 mg et 150 mg toutes les 2 semaines en association avec le MTX par rapport au placebo+MTX a été démontrée. Les critères principaux de jugement de l'efficacité étaient le taux de réponse ACR20 à la semaine 24, la variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) à la semaine 16 et la variation par rapport à l'inclusion du score mTSS (score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde) à la semaine 52.

Dans l'étude TARGET ayant évalué 546 patients atteints de PR et ayant eu une réponse clinique inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF, la supériorité du sarilumab aux posologies de 200 mg et 150 mg toutes les 2 semaines en association avec des DMARD conventionnels- csDMARD (MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine) par rapport au placebo+ csDMARD a été démontrée. Les critères principaux de jugement de l'efficacité étaient le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la semaine 12.

Dans l'étude MONARCH, réalisée chez 369 patients atteints de PR active modérée à sévère et ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX, la supériorité du sarilumab 200 mg en monothérapie par rapport à l'adalimumab 40 mg en monothérapie a été démontrée en termes de réduction de l'activité de la maladie évaluée par le score DAS 28.

Dans ces trois études, l'efficacité du sarilumab a aussi été démontrée sur des critères secondaires d'intérêt hiérarchisés notamment la rémission clinique DAS28 et la qualité de vie évaluée à l'aide du SF36 (composante physique).

Les résultats intermédiaires de la phase d'extension ouverte actuellement en cours (EXTEND) à 264 semaines (5 ans et demi) ont suggéré un maintien de l'effet du traitement au cours du temps.

Le sarilumab n'a pas été directement comparé au tocilizumab alors que la comparaison était faisable. Les résultats de deux méta-analyses en réseau dont une ajustée ont globalement mis en évidence l'absence de différence entre le sarilumab 200 mg et les autres DMARD y compris le tocilizumab IV et SC. Néanmoins, ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet de KEVZARA par rapport au tocilizumab d'une part et à l'ensemble des autres DMARD évalués d'autre part, compte tenu des limites identifiées (cf. 8.1.5).

Le sarilumab a principalement été associé à la survenue d'infections, de neutropénie et de thrombocytopénie, à l'augmentation des transaminases et des lipides, des réactions au site d'injection. Quelques cas de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante par AINS et/ou corticoïdes.

Discussion :

On peut regretter l'absence de comparaison à un traitement actif dans les études MOBILITY et TARGET ayant évalué l'efficacité du sarilumab respectivement dans une population de deuxième ligne (échec c'est-à-dire réponse inadéquate ou intolérance à un traitement de fond conventionnel type MTX) et de troisième ligne (échec d'une biothérapie), alors que ces comparaisons étaient possibles. Compte tenu de cette absence, il n'est pas possible d'apprécier l'efficacité du sarilumab au regard des autres thérapeutiques disponibles à ces stades de la prise en charge. Plus particulièrement, on regrette l'absence d'étude, alors qu'elle était faisable, comparant l'efficacité du

sarilumab à celle de la biothérapie appartenant à la même classe thérapeutique : le tocilizumab²², à la posologie validée par l'AMM et par voie sous cutanée. Le choix de l'adalimumab comme comparateur actif dans une situation particulière de monothérapie peut être discuté dans la mesure où l'adalimumab n'a pas démontré sa supériorité au MTX seul dans ce contexte.

L'effet du sarilumab en termes de prévention des dommages articulaires n'a été évalué que dans l'étude MOBILITY, on peut regretter l'absence de comparaison du sarilumab à l'adalimumab sur ce critère pertinent dans l'étude MONARCH.

La monothérapie n'a été évaluée que dans une population ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX.

Enfin, dans les études MOBILITY et TARGET, le choix de l'ACR 20 comme co-critère principal de jugement de l'efficacité peut être discuté car il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales) dans la mesure où l'objectif thérapeutique selon les recommandations en vigueur est l'obtention d'une rémission durable ou à défaut la faible activité de la maladie. Toutefois, d'autres critères principaux satisfaisants ont été évalués et ont été concluants notamment les réponses ACR 50 et 70, la rémission clinique DAS28 et l'effet structural.

Discussion de l'impact de santé publique

Compte tenu des données d'efficacité démontrant la supériorité du sarilumab :

- en monothérapie par rapport à l'adalimumab uniquement chez des patients ne pouvant pas être traités par du MTX,
- en association au MTX par rapport au placebo+MTX chez des patients en échec du MTX
- en association à un csDMARD par rapport au placebo+ csDMARD chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF,

KEVZARA est susceptible d'avoir un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR.

Cependant, cet impact est difficile à apprécier compte tenu de l'absence de comparaison directe d'une part au tocilizumab (autre anti-IL 6), d'autre part à d'autres biothérapies disponibles en 2^{ème} et 3^{ème} ligne alors qu'elles étaient réalisables.

Sa fréquence d'administration (toutes les 2 semaines versus toutes les semaines pour le tocilizumab) et ses modalités de conservation (14 jours à température ambiante versus 8 heures pour le tocilizumab) pourraient avoir un impact favorable sur la qualité de vie des patients mais cet impact reste à être démontré.

En conséquence, KEVZARA pourrait apporter une réponse au besoin médical identifié chez des patients en échappement thérapeutique et/ou intolérance aux médicaments actuellement disponibles.

08.4 Programme d'études

Aucune étude complémentaire n'a été demandée par l'EMA. Dans le cadre du plan de gestion des risques, deux études de sécurité post-autorisation (études PASS) ont été proposées par le laboratoire afin d'évaluer la tolérance à long terme des patients exposés au sarilumab en pratique médicale courante :

- programme de surveillance utilisant des registres européens de patients atteints de PR.
- étude post-AMM évaluant la tolérance du sarilumab aux Etats-Unis et au Canada chez la femme enceinte.

²² L'AMM de ROACTEMRA SC date de 2014 (23/04/2014), celle de ROACTEMRA IV de 2009. Au moment de la réalisation de l'étude MOBILITY en 2011, ROACTEMRA SC n'était pas disponible la comparaison n'était donc pas faisable. Cependant, au moment de la réalisation de l'étude MONARCH en 2015, la comparaison au tocilizumab SC était faisable.

Un développement est en cours dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission considère qu'en tant qu'anti-IL 6 et conformément à son libellé d'indication de l'AMM, KEVZARA (sarilumab) peut être utilisé après échec (réponse inadéquate ou intolérance) d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate), 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). Il doit être utilisé de préférence en association au méthotrexate. Il peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sarilumab²³ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Les spécialités KEVZARA sont des traitements de fond à visée symptomatique. Le sarilumab a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires. Son profil de tolérance est celui d'un anti-IL6, il expose à un risque de survenue d'infections, neutropénie et thrombocytopénie, augmentation des transaminases et lipides, réactions au site d'injection, perforations gastro-intestinales.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de KEVZARA est important.
- Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit de spécialités de 2^{ème} intention ou plus (échec d'un ou de plusieurs traitements de fond).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde,
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles,
- de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation de soins
- de la réponse au besoin médical identifié,

KEVZARA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEVZARA est important.

²³ cf. RCP

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la supériorité démontrée de KEVZARA (sarilumab) par rapport à l'adalimumab mais uniquement en monothérapie et dans une population limitée, ne pouvant pas être traitée par du MTX,
- l'absence de comparaison directe au tocilizumab (autre anti-IL6) alors qu'elle était faisable,
- l'absence de comparaison directe aux autres alternatives disponibles en 2^{ème} ligne ou plus de traitement alors qu'elles étaient pour certaines faisables,
- les limites des comparaisons indirectes proposées qui n'ont pas mis en évidence de différence entre le sarilumab et les autres DMARD y compris le tocilizumab,

la Commission de la transparence considère que KEVZARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.

010.3 Population cible

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible de KEVZARA est représentée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux²⁴), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAMTS sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France.

Selon cette source, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2015 de 226 640²⁵. Au cours des trois dernières années (2013, 2014 et 2015), une augmentation respective de 3,4%, 4,4% et 4,6% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personne en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme d'environ 5% par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 237 972 en 2016 et 249 871 en 2017.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 284 000 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2017.

²⁴ F. Guillemin et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005 ;64 :1427-30.

²⁵ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence. Disponible en ligne: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>.

D'après avis d'experts et selon une étude²⁶ réalisée sur les données de l'EGB de 2009 et 2010, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert) soit au maximum 30 700 patients

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par **KEVZARA en 2^{ème} intention est au maximum de 30 700 patients. Une partie de ces patients pourrait être traitée par KEVZARA en 3^{ème} intention ou plus.**

Estimation

Sur ces bases, la population cible de KEVZARA peut être estimée au maximum à 30 700 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande l'attribution du statut de médicament d'exception à KEVZARA.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours/planifiés dans l'indication PR notamment :

- les résultats finaux de la phase d'extension ouverte actuellement en cours et dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à 5 ans (Résultats finaux prévus au deuxième semestre 2021)
- les résultats des suivis de tolérance issus des registres européens et américains.

²⁶ Fautrel B et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. Rev Rhum 2017;84 : 42–6.