

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****19 septembre 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 mai 2018 a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2018.****tocilizumab*****ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC)****B/4 (CIP : 34009 278 248 4 5)**

Laboratoire ROCHE

Code ATC	<b>L04AC07 (immunosuppresseur, Inhibiteur de l'interleukine 6)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG). »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p><b>Important</b> dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de cortico-dépendance à une dose <math>\geq 7,5</math> mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;</li> <li>- chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).</li> </ul> <p><b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</b> dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement de l'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.</p>
ASMR	<p><b><u>Dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique</u></b>, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de ROACTEMRA en association à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines, en termes de taux de rémission à 52 semaines, comparativement à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines (critère de jugement principal) ou 52 semaines (critère de jugement secondaire),</li> <li>- les incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité dans la mesure où la décroissance progressive de la corticothérapie dans les groupes comparateurs a été plus rapide que celles recommandées (18 à 24 mois),</li> <li>- l'hétérogénéité de la population incluse avec des patients naïfs de traitement et des patients en rechute, ne relevant pas de la même prise en charge,</li> <li>- l'absence de comparaison au méthotrexate dont l'usage est recommandé, notamment par le PNDS actualisé en 2017,</li> <li>- l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie,</li> <li>- le profil de tolérance connu du tocilizumab caractérisé par des effets indésirables infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux,</li> <li>- la place dans la stratégie thérapeutique de ROACTEMRA justifiée uniquement pour les patients nécessitant une épargne cortisonique,</li> </ul> <p>la Commission considère que ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique.</p> <p><b><u>Dans les autres situations cliniques</u></b> : sans objet</p>
ISP	ROACTEMRA n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des données disponibles et des recommandations en vigueur, la Commission estime que ROACTEMRA est un traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de cortico-dépendance à une dose <math>\geq 7,5</math> mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;</li> <li>- chez les rares patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).</li> </ul> <p>En l'absence d'étude comparative, la place de ROACTEMRA par rapport au méthotrexate ne peut être précisée. Le choix de la molécule à utiliser doit se faire au cas par cas et avec l'aide d'un expert de la maladie.</p> <p>La Commission rappelle que ROACTEMRA ne doit jamais être instauré en monothérapie et doit toujours être associé à une corticothérapie décroissante.</p> <p>A ce jour, il n'existe pas de recul sur l'utilisation de ROACTEMRA au-delà d'un an de traitement.</p> <p>ROACTEMRA n'a pas de place chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes récemment diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes. Dans ces situations, une corticothérapie administrée selon les recommandations en vigueur doit être privilégiée.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 23/04/2014 (procédure centralisée) Rectificatif : 18/09/2017 (extension d'indication dans l'artérite à cellules géantes) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Classification ATC	L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 tocilizumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la forme sous-cutanée (S.C.) de ROACTEMRA (tocilizumab) dans une extension d'indication chez les patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).

La forme intraveineuse de ROACTEMRA n'est pas concernée par cette nouvelle indication.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine.

La forme S.C. de ROACTEMRA est actuellement inscrite sur les deux listes de remboursement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte, (SMR important et absence d'ASMR par rapport à ROACTEMRA 20 mg/mL en perfusion intraveineuse en tant que complément de gamme)<sup>1</sup>, excepté chez les patients ayant une PR non précédemment traitée par méthotrexate (MTX)<sup>2</sup>.

## 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<sup>3</sup>.
- 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 (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

<sup>1</sup> Commission de la Transparence. Avis du 23 juillet 2014 et du 22 juin 2016 sur ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml S.C.

<sup>2</sup> Commission de la Transparence. Avis du 7 décembre 2016 sur ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml S.C.

<sup>3</sup> Indication non remboursable

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 des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG). »**

## 04 POSOLOGIE

---

« ...

### ACG

La posologie recommandée est de **162 mg une fois par semaine**, administrée par voie sous cutanée, **en association à une corticothérapie dégressive. ROACTEMRA peut être utilisé seul après l'arrêt des corticoïdes.**

ROACTEMRA ne doit pas être utilisé en monothérapie pour traiter une rechute aiguë.

Compte tenu de la nature chronique de l'ACG, le traitement au-delà de 52 semaines doit être déterminé selon l'activité de la maladie, le jugement médical et le choix du patient.

...

### Méthode d'administration

ROACTEMRA est utilisé par voie sous-cutanée

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'autoinjecter ROACTEMRA si leur médecin les considère aptes à le faire.

Le contenu (0,9 ml) d'une seringue préremplie doit être administré en totalité par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte. »

## 05 BESOIN MEDICAL<sup>4,5</sup>

---

L'artérite à cellules géantes (ACG), ou artérite temporale, ou maladie de Horton est une vascularite des gros vaisseaux artériels (aorte et principales branches de division de l'aorte). Il s'agit d'une maladie inflammatoire vasculaire localisée préférentiellement aux branches des artères carotides externes, aux artères ophtalmiques et aux artères vertébrales. L'ACG atteint les sujets de plus de 50 ans mais survient surtout à partir de 70 ans et touche deux à trois fois plus les femmes que les hommes. La prévalence est de 1 à 5 /10 000<sup>5</sup> sur l'ensemble de la population. C'est la vascularite la plus fréquente de l'adulte avec une incidence annuelle de 1/ 3 000 à 1/ 25 000 adultes de plus de 50 ans.

Les rechutes et les récurrences apparaissent chez au moins 40 % des patients. Néanmoins, elles sont généralement moins graves que la première poussée et peuvent ne pas être associées à un syndrome inflammatoire.

Les symptômes évocateurs sont généralement des céphalées inhabituelles, une claudication de la mâchoire, une hypersensibilité du cuir chevelu et des symptômes visuels, souvent associés à une altération de l'état général et à une fièvre prolongée.

---

<sup>4</sup> HAS. PNDS. Artérite à Cellules Géantes (Horton). 2017.

<sup>5</sup> Orphanet 2018: Artérite à cellules géantes. ORPHA :397 [Internet]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/>

Le syndrome inflammatoire est pratiquement constant et doit être recherché par un dosage de la CRP et un dosage du fibrinogène ou une mesure de la VS, qui permettront ensuite la surveillance de l'activité de la maladie sous traitement. La confirmation diagnostique d'une ACG est apportée par une biopsie d'artère temporale (BAT) ou par l'imagerie de l'artère temporale ou de l'aorte.

Les infarctus du myocarde, les anévrysmes et les accidents vasculaires cérébraux sont des complications graves de cette maladie, notamment dans la première année du diagnostic. A court terme, les atteintes ophtalmiques sont les plus fréquentes et aussi les plus redoutées car elles peuvent conduire à une cécité définitive si un traitement n'est pas instauré rapidement.

Selon les recommandations du Groupe français des artérites des gros vaisseaux (GEFA)<sup>6</sup> et du PNDS<sup>4</sup>, le traitement de référence repose sur la corticothérapie orale (prednisone orale) instaurée à la dose de 0,7 mg/kg/jour dans les formes sans complications connues (ou 1mg/kg pour les formes compliquées<sup>7</sup>) puis diminuée pendant plusieurs mois en fonction de l'évolution de la maladie, jusqu'à l'arrêt au terme de 18 à 24 mois de traitement.

L'objectif est de contrôler la maladie tout en réduisant progressivement les doses de prednisone pour atteindre 15 à 20 mg/jour à 3 mois, 7,5 à 10 mg/jour à 6 mois, et 5 mg/jour à 12 mois. A partir de 5 mg/jour de prednisone, une attitude fréquemment adoptée est une réduction de la prednisone de 1 mg, par mois et l'arrêt définitif de la corticothérapie doit être systématiquement tenté.

En cas de difficultés de sevrage de la corticothérapie, ou en cas de prévention de rechute, le maintien de la corticothérapie sur le long terme est possible à un faible dosage (< 7,5 mg/jour de prednisone) si elle est bien tolérée.

Afin de réduire l'utilisation des glucocorticoïdes, les recommandations en vigueur préconisent l'ajout du méthotrexate (7,5 à 15 mg/semaine), qui n'a pas d'AMM ni de RTU dans cette indication, ou du tocilizumab, en tenant compte des effets indésirables infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux, dans les situations suivantes<sup>4</sup> :

- en cas de rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance à une dose  $\geq$  7,5 mg/jour de prednisone ;
- dans de rares cas d'intolérance absolue à la corticothérapie (diabète compliqué mal équilibré, dépression ou psychose sévère, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère), en traitement adjuvant d'emblée.

La prescription d'aspirine, à dose de 75 à 300 mg/jour, peut être envisagée afin de diminuer la fréquence d'accidents ischémiques, en particulier en cas d'une atteinte ophtalmologique.

Compte tenu de ces éléments, il existe un besoin médical pour la prise en charge de l'artérite à cellules géantes tout particulièrement chez les patients ayant une cortico-dépendance ou une intolérance à la corticothérapie.

---

<sup>6</sup> Bienvenu B, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). La Revue de Médecine Interne 2016;37(3):154-65.

<sup>7</sup> En cas d'atteinte ophtalmologique, le traitement doit être débuté immédiatement par des perfusions de méthylprednisolone (500 mg) ou par la prednisone orale à 1 mg/kg/jour

## COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

La corticothérapie orale en monothérapie est le traitement de référence des ACG nouvellement diagnostiquée. Les dérivés de la cortisone ayant une AMM dans l'ACG sont les suivants :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date d'avis Pertinent	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>CORTANCYL</b> et ses génériques 1, 5, et 20 mg cp (prednisone), <i>Sanofi Aventis France</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	20/10/2013 (RI)	Important	Non applicable	Oui
<b>MEDROL</b> <sup>8</sup> 100, 16, 4 mg cp (méthylprednisolone), <i>Pfizer</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	05/10/2016 (RI)	Important	Non applicable	Oui
<b>SOLUPRED</b> (prednisolone), <i>Sanofi Aventis France</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	01/07/2015 (RI)	Important	Non applicable	Oui
<b>DECTANCYL</b> et ses génériques 0,5 mg cp (dexaméthasone acétate) <i>Sanofi Aventis France</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	21/01/2015 (RI)	Important	Non applicable	Oui
<b>CELESTENE</b> et ses génériques 0,05%, solution buvable en gouttes 2 mg comprimé dispersible sécable (betaméthasone) <i>MSD France</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	05/10/2016 (RI)	Important	Non applicable	Oui
<b>BETNESOL</b> 0,50mg, comprimé effervescent (phosphate disodique de betaméthasone) <i>Alfasigma France</i>	non	Artérite à Cellules Géantes	18/05/2018 (RI)	Important	Non applicable	Oui

Selon les recommandations, la molécule généralement prescrite est la prednisone à cause d'une moindre variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques par rapport à la prednisolone ou la méthylprednisolone orale.

Les recommandations en vigueur<sup>4,9,10</sup> préconisent l'ajout du méthotrexate (qui n'a pas d'AMM ni de RTU dans cette indication) :

- en cas de rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone,
- dans de rares cas d'intolérance absolue à la corticothérapie, en association d'emblée.

<sup>8</sup> Dans son avis du 05/10/2016, a attribué à la spécialité Médrol 100 mg comprimé sécable un SMR insuffisant. La CT indiquait dans son avis que le dosage 100 mg n'est pas adapté à la prise en charge en ville pour des affections systémiques comme la maladie de Horton (ACG) et qu'il existe des alternatives thérapeutiques.

<sup>9</sup> Buttgerit F et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. JAMA 2016;315:2442-58.

<sup>10</sup> Dasgupta B et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology 2010;49:1594-7.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Certaines formes compliquées d'ACG nécessitent une prise en charge endovasculaire ou chirurgicale d'un anévrisme aortique. Ces traitements suivent les mêmes règles que celles appliquées aux situations non liées à une ACG. Hors urgence, la prise en charge endovasculaire ou chirurgicale d'un anévrisme doit être effectuée après contrôle du syndrome inflammatoire biologique. Une dissection aortique aiguë est une urgence thérapeutique.

### ► Conclusion

**Dans les rares situations où l'épargne cortisonique constitue un enjeu majeur, du fait de comorbidités sévères qui risquent de s'aggraver ou de décompenser, ou en cas de rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance, le comparateur cliniquement pertinent de ROACTEMRA est le méthotrexate, utilisé hors AMM.**

**Dans les ACG nouvellement diagnostiquées, et en l'absence d'intolérance connue à la corticothérapie, les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA sont les corticoïdes en monothérapie cités dans le tableau ci-dessus.**

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne, Italie, Royaume - Uni	Evaluation en cours	-
Allemagne	Oui	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23 juillet 2014 (Inscription)
<b>Indication</b>	« ROACTEMRA, en injection sous-cutanée, est indiqué en association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée».
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« 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 ( <b>ASMR V</b> , inexistante). »

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22 juin 2016 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données de tolérance)
<b>Indication</b>	« ROACTEMRA, en injection sous-cutanée, est indiqué en association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA

	peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée».
<b>Conclusion de la CT (libellé)</b>	« La Commission considère que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations et donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. »

Dans un avis du 7 décembre 2016, la Commission a pris 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 a rappelé 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».

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III (Etude NCT01791153 - GiACTA) réalisée chez des patients atteints d'ACG, comparant 4 groupes sous:

- tocilizumab (TCZ) administré en une injection sous-cutanée toutes les semaines, en **association à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines prévue au protocole (TCZ QW + 26S)** ;
- tocilizumab administré en une injection sous-cutanée toutes les deux semaines, en association à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines prévue au protocole (TCZ **Q2W + 26S**);
- placebo (PBO) en association à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines prévue au protocole (**PBO + 26S**);
- placebo en association à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines prévue au protocole (**PBO + 52S**);

Dans la mesure où le groupe tocilizumab administré en une injection sous-cutanée toutes les deux semaines ne correspond pas à la posologie recommandée par l'AMM, ses résultats ne sont pas présentés dans cet avis.

Le critère de jugement principal a comparé le taux de rémission prolongée à un an entre le groupe tocilizumab + prednisone sur une durée de 26 semaines et le groupe placebo + prednisone sur une durée de 26 semaines.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude GiACTA

	Etude NCT01791153 - GiACTA <sup>11</sup>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo.
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité du tocilizumab en association à une corticothérapie dégressive pendant 26 semaines par rapport à un placebo en association à une corticothérapie dégressive seule prévue au protocole, sur le taux de rémission <sup>12</sup> prolongée <sup>13</sup> après 52 semaines de traitement, chez des patients atteints d'ACG.

<sup>11</sup> J.H. Stone et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017;337: 317-28.

<sup>12</sup> Une rémission était définie par l'absence de poussée et une normalisation de la CRP (< 1 mg/dL).

A noter qu'une poussée était définie par l'investigateur par une récurrence des signes ou symptômes d'ACG et/ou une vitesse de sédimentation ≥ 30 mm/heure attribuable à l'ACG.

<sup>13</sup> La rémission prolongée était définie dans le protocole par l'absence de poussée après l'obtention de la rémission entre la semaine 12 et la semaine 52.

<b>Date et durée de l'étude<sup>14</sup></b>	Juillet 2013 à avril 2015. Une période en double aveugle de 52 semaines, suivie par une période ouverte de 104 semaines.
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	76 centres actifs (61 en Europe et 15 en Amérique du Nord) dans 14 pays (Allemagne, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, France, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suède, Royaume-Uni, USA)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<b>ACG active<sup>15</sup>, soit récente<sup>16</sup>, soit en rechute<sup>17</sup></b> diagnostiquée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 50 ans ;</li> <li>- Antécédent d'une vitesse de sédimentation (VS) <math>\geq</math> 50 à la première heure<sup>18</sup> ;</li> <li>- et au moins un des critères suivants: présence de symptômes crâniens sans équivoque d'ACG (céphalée localisée récente, sensibilité du cuir chevelu, sensibilité ou pulsation diminuée de l'artère temporale, perte de vision liée à l'ischémie, douleur buccale ou de la mâchoire lors la mastication) ; présence de symptômes de pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR), définis comme des douleurs aux épaules et/ou de la ceinture pelvienne associées à une raideur matinale de type inflammatoire ;</li> <li>- et au moins un des critères suivants: une biopsie d'artère temporale (BAT) montrant des signes caractéristiques d'ACG; une preuve de vascularite des gros vaisseaux par angiographie ou une imagerie avec une vision en coupe (angiographie par résonance magnétique, angiographie par tomodensitométrie, PET-Scan).</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitements immunosuppresseurs au cours des 4 semaines précédant l'inclusion (hydroxychloroquine, cyclosporine A, azathioprine, ou mycophenolate mofetil);</li> <li>- Corticothérapie de plus de 4 ans ;</li> <li>- Methylprednisolone I.V. <math>\geq</math> 100 mg au cours des 6 semaines précédant l'inclusion ;</li> <li>- Prise antérieure de TCZ ;</li> <li>- Infections et maladies sévères associées ;</li> <li>- Anomalies biologiques significatives.</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe tocilizumab en une injection SC/semaine (posologie de l'AMM) + <b>corticothérapie dégressive sur 26 semaines</b> puis arrêt ;</li> <li>- Groupe tocilizumab en une injection SC toutes les 2 semaines (hors AMM) + <b>corticothérapie dégressive sur 26 semaines</b> puis arrêt ;</li> <li>- Groupe placebo (en une injection SC) associé à une <b>corticothérapie dégressive sur 26 semaines</b> puis arrêt ;</li> <li>- Groupe placebo associé à une <b>corticothérapie dégressive sur 52 semaines</b>, puis arrêt.</li> </ul> <p>Un schéma fixe préétabli dans le protocole prévoyait une décroissance de la corticothérapie à base de prednisone.</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Pendant la période de sélection (soit 6 semaines avant l'inclusion), la dose de corticoïdes pouvait être adaptée en fonction de l'activité de la maladie du patient, à la discrétion de l'investigateur. A l'inclusion, la dose de prednisone devait être comprise entre 20 et 60 mg/jour. Une 1<sup>ère</sup> phase en ouvert prévoyait une administration de prednisone afin d'aboutir à la dose de 20 mg/jour à la semaine 7 pour tous les patients. Ensuite une phase en double aveugle prévoyait une décroissance à partir de la dose de 20 mg/jour jusqu'à l'arrêt à la semaine 26 ou la semaine 52 selon le groupe. Les schémas de décroissance sur 26 et 52 semaines étaient respectivement de 9 et 12,5 mg/jour à 3 mois, puis 2 et 8 mg/jour à 6 mois jusqu'à l'arrêt à 26 et 52 semaines.</p> <p>Dans les groupes sous corticoïdes pendant 26 semaines, les patients recevaient un placebo de la semaine 26 à la semaine 52.</p> <p>A partir de l'inclusion, l'administration du tocilizumab ou du placebo était réalisée en double aveugle jusqu'à la semaine 52. Dans l'étude de suivi (partie 2), le tocilizumab était</p>

<sup>14</sup> Seule la période de 52 semaines en double aveugle (partie I) de l'étude est détaillée dans ce présent avis. Les résultats de la phase ouverte à 104 semaines (partie 2) sont prévus pour fin 2018.

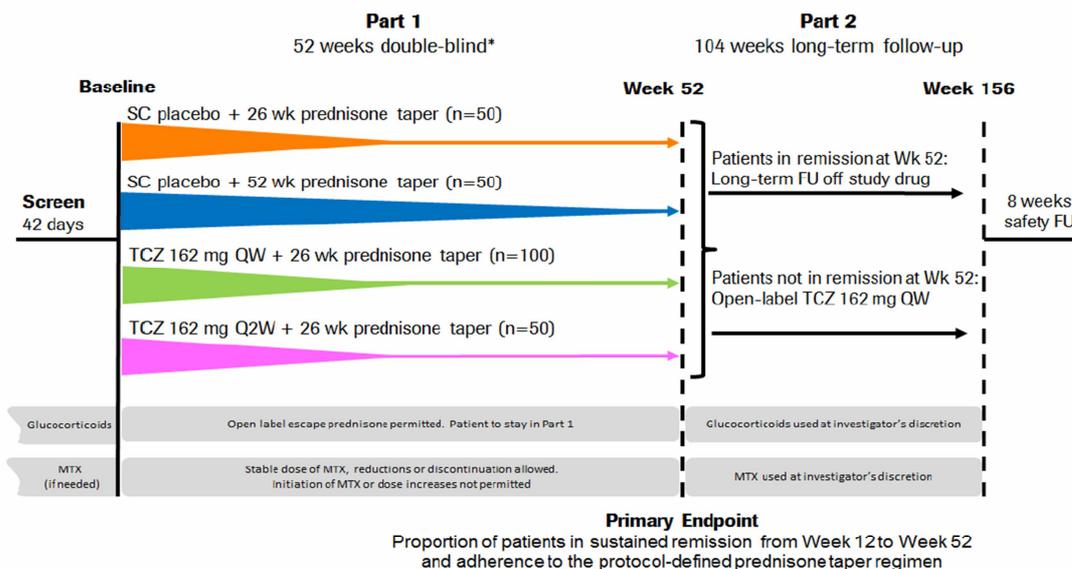
<sup>15</sup> **ACG active** : présence de signes cliniques d'ACG ou PPR et VS  $\geq$  30 mm/1heure ou CRP  $\geq$  1 mg/dL. La VS  $\geq$  30 mm/1heure ou CRP  $\geq$  1 mg/dL n'était pas requise si une ACG était confirmée dans les 6 semaines par une biopsie d'artère temporale.

<sup>16</sup> **ACG récente** : diagnostic datant de moins de 6 semaines par rapport à la visite d'inclusion (récemment diagnostiquée).

<sup>17</sup> **ACG en rechute** : diagnostic datant de plus de 6 semaines par rapport à la visite d'inclusion et traitement antérieur d'au moins 40 mg/j de prednisone (ou équivalent) pendant au moins 2 semaines.

<sup>18</sup> Si une VS n'était pas disponible, une CRP  $\geq$  2,45 mg/dL était requise.

administré en ouvert, une fois par semaine chez les patients dont la maladie persistait à la semaine 52.



\*Open label prednisone 20-60 mg/day at BL. Prednisone doses <20 mg/day during the taper were blinded

<p><b>Traitements concomitants</b></p>	<p>A la discrétion de l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- corticoïdes ajoutés durant une courte période en cas de poussées ;</li> <li>- traitement préventif de l'ostéoporose ;</li> <li>- méthotrexate à dose stable, si débuté avant la période de sélection ;</li> <li>- aspirine ou clopidogrel ;</li> <li>- traitement des troubles lipidiques.</li> </ul>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52, suivant l'induction<sup>19</sup>, des groupes sous TCZ QW + 26S et TCZ Q2W + 26S par rapport au <b>groupe PBO + 26S</b>.</p>
<p><b>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</b></p>	<p>1/ Proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52, suivant l'induction, des groupes sous TCZ QW+26S et TCZ Q2W+26S par rapport au <b>groupe PBO + 52S</b>;</p>
<p><b>Autre critères de jugement secondaires non hiérarchisés</b></p>	<p>2/ Temps jusqu'à la première poussée entre le groupe TCZ QW+26S et les groupes <b>groupe PBO +26S</b> et <b>groupe PBO + 52S</b>;</p> <p>3/ Dose cumulée de corticostéroïdes jusqu'à la semaine 52 entre les groupes TCZ (QW et Q2W) et les groupes placebo (26S et 52S).</p> <p>Des critères exploratoires ont évalué la qualité de vie : le SF36, l'EQ-5D22, un score de fatigue (FACIT-Fatigue score), et un jugement global sur l'activité de la maladie.</p> <p>Des analyses en sous-groupe ont été réalisées à titre exploratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de rémission prolongée selon le type d'ACG à l'inclusion,</li> <li>- temps jusqu'à la première poussée selon le type d'ACG à l'inclusion,</li> <li>- taux de rémission prolongée à la semaine 52 selon la dose de corticoïdes à l'inclusion,</li> <li>- dose cumulée de corticostéroïdes en fonction du type d'ACG,</li> <li>- taux de rémission prolongée à la semaine 52 selon le type de diagnostic de l'ACG.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Un effectif de 100 patients dans le groupe TCZ QW+26S, 50 patients dans le groupe TCZ Q2W+26S et 50 patients dans le groupe PBO+26S permettait d'obtenir une puissance d'au moins 90% afin de mettre en évidence une différence absolue de 40% en termes de taux de patients en rémission prolongée à la semaine 52 pour chacun des groupes TCZ versus le groupe placebo avec un risque alpha global et bilatéral de 1%.</p> <p>Un groupe contrôle de 50 patients groupe PBO+52S a été ajouté.</p> <p>Soit un effectif total de 250 patients.</p>

<sup>19</sup> L'induction de la rémission devait avoir lieu dans les 12 semaines suivant la randomisation.

<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation 2 :1 :1 :1 et stratification selon la dose médiane de corticothérapie à l'inclusion (> 30 mg/j et ≤ 30 mg/j).
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>L'analyse a été réalisée sur la population ITT à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté sur la dose de corticostéroïdes à l'inclusion (≤ 30 mg/jour versus &gt; 30 mg/jour).</p> <p>Deux hiérarchies <u>indépendantes</u> pour les comparaisons des deux groupes de TCZ QW+26S et TCZ Q2W+26S avec le placebo ont été utilisées afin de contrôler le risque alpha global (0,5 %). Chacune de ces hiérarchies ont, elles-mêmes, été évaluées selon une <u>approche séquentielle hiérarchique</u> pour contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses selon l'ordre suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hiérarchie 1 (groupe TCZ QW+26S) :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/ Test de la supériorité du groupe TCZ QW+26S versus PBO+26S (critère de jugement principal avec <u>un risque alpha de 0,5%</u>) ;</li> <li>2/ Puis test de non-infériorité du groupe TCZ QW+26S versus PBO+52S (critère de jugement secondaire avec <u>un risque alpha de 0,5%</u>) ; puis supériorité prévue</li> </ol> </li> <li>- <b>Hiérarchie 2 (groupe TCZ Q2W+26S)<sup>20</sup> (hors AMM)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/ Test de la supériorité du groupe TCZ Q2W+26S versus PBO+26S (critère de jugement principal avec <u>un risque alpha de 0,5%</u>) ;</li> <li>2/ Puis test de non-infériorité du groupe TCZ Q2W+26S versus PBO+52S (critère de jugement secondaire avec <u>un risque alpha de 0,5%</u>) ; puis supériorité prévue</li> </ol> </li> </ul> <p>Le critère de jugement principal et le critère <i>de jugement</i> secondaire hiérarchisé ont été testés globalement au risque alpha de 1 % en test bilatéral.</p> <p>La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99,5% de la différence entre le groupe TCZ QW+26S, TCZ Q2W+26S et le groupe placebo + prednisone 52 semaines devait être ≥ -22,5%. La borne de non-infériorité -22,5% permettait d'avoir au moins 50% de l'effet minimum de 45 % attendu sous corticothérapie seule.</p> <p>L'hypothèse de non-infériorité dans la population ITT était suivie d'un test de supériorité si la non-infériorité était démontrée, au seuil de significativité de 0,005.</p> <p>Une analyse de sensibilité sur ce même critère chez les patients de la population ITT ayant été observant et ayant terminé l'étude était prévue dans le protocole.</p> <p>Des analyses de sensibilité du critère de jugement principal ont été menées sur la population en intention de traiter (ITT), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans laquelle tous les patients sans données ont été définis comme non répondeurs ;</li> <li>- dans laquelle tous les patients sans données ont été définis comme non répondeurs pour le groupe TCZ et comme répondeurs pour le groupe placebo.</li> </ul> <p>Des analyses en sous-groupe étaient prévues au protocole sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de rémission prolongée en fonction du statut de la maladie à l'inclusion (ACG récente ou rechute), de la dose de corticostéroïdes à l'inclusion et de la positivité de l'imagerie ;</li> <li>- le temps jusqu'à la première poussée et la dose cumulée de corticostéroïdes selon le statut de la maladie (ACG récente ou rechute).</li> </ul> <p>Les autres critères de jugement secondaires et exploratoires n'ont pas été hiérarchisés.</p>

## Résultats

Seuls les résultats de la période de 52 semaines en double aveugle de l'étude sont détaillés ci-dessous, les résultats de la phase ouverte au-delà de 52 semaines sont prévus pour fin 2018.

### Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

<sup>20</sup> Résultats du groupe TCZ Q2W non présentés car ce groupe ne correspond pas à la posologie recommandée dans le RCP.

Un total de 363 patients a été sélectionné. Au total, 251 patients ont été randomisés dans l'étude dont :

- 100 dans le groupe tocilizumab 1 fois/semaine + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (TCZ QW + 26S)
- 50 dans le groupe tocilizumab 1 fois/2 semaines + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (TCZ Q2W+26S<sup>20</sup>)
- 50 dans le groupe placebo 1 fois/semaine + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (PBO + 26S)
- 51 dans le groupe placebo 1 fois/semaine + corticothérapie en décroissance sur 52 semaines (PBO + 52S)

Sur ces 251 patients, 41 patients ont arrêté l'étude prématurément dont 9 patients dans le groupe PBO + 26S, 5 dans le groupe PBO + 52S, et 18 dans le groupe TCZ QW+26S. La raison principale fait suite à un événement indésirable (7 patients dans le groupe TCZ QW+26S, 2 patients dans le groupe PBO + 26S). Un patient randomisé du groupe TCZ Q2W+26S a été exclu car n'ayant pas reçu le traitement, la population en ITT a donc été de 250 patients au total.

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les deux groupes à l'exception du statut non-fumeur plus important dans le groupe PBO + 26S (70 %) que dans les autres groupes (57 % dans chaque groupe). Les patients inclus étaient âgés de 69 ans en moyenne, principalement des femmes (74,9 %). Le pourcentage de diagnostic d'ACG par biopsie d'artère temporale était de 57 à 72 %.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 52 jours dans le groupe TCZ QW+26S, 80 jours dans le groupe PBO + 26S et 53 jours dans le groupe PBO + 52S. Environ 47 % des patients inclus avaient une ACG récente (diagnostic datant de moins de 6 semaines par rapport à la visite d'inclusion), 53 % une ACG en rechute.

Les symptômes évocateurs étaient majoritairement des maux de tête localisés et des signes d'une pseudo-polyarthrite rhizomélisque.

Une biopsie d'artère temporale (BAT) a été réalisée pour 69 % (172/251) des patients et elles ont été positives chez 91 % (156/172) des patients. Parmi les 156 patients, 22 patients avaient à la fois une BAT positive et des résultats d'imagerie positifs.

A l'inclusion, les pourcentages de patients traités par prednisone étaient similaires entre les groupes, en moyenne 52 % d'entre eux étaient traités à une dose  $\leq$  30mg/jour. La dose moyenne de prednisone à l'inclusion était de 35 mg/jour dans l'ensemble des groupes.

Les pourcentages de patients traités par méthotrexate étaient de 11 % dans le groupe TCZ QW+26S, 16 % dans le groupe PBO + 26S et 17,6% dans le groupe PBO + 52S.

### **Résultats sur le critère de jugement principal évalué à 52 semaines : TCZ QW+26S versus PBO + 26S (hypothèse de supériorité)**

Le pourcentage de patients en rémission prolongée à la semaine 52 a été de 56 % dans le groupe TCZ QW+26S versus 14 % dans le groupe PBO + 26S, soit une différence statistiquement significative de 42 % (IC95% [18 % ; 66 %] ;  $p < 0,0001$ ).

Population ITT	PBO + 26S n=50	TCZ QW + 26S n=100
Patients en rémission prolongée	7 (14,0%)	56 (56 %)
Différence % (IC à 99,5%)	-	42 % (18,0 - 66,0)
p*		<0,0001

\*test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté sur la dose de corticostéroïdes à l'inclusion ( $\leq$  30 mg/jour versus  $>$  30 mg/jour), stratification prévue au protocole.

Les 2 analyses de sensibilité prévues sur le critère de jugement principal ont confirmé la significativité statistique. Les résultats d'autres analyses de sensibilité en termes de taux de

pourcentage de patients en rémission prolongée à la semaine 52 ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

**Résultats sur le critère de jugement secondaire : TCZ QW+26S versus PBO + 52S (hypothèses de non infériorité puis supériorité)**

Dans la population ITT, le taux de rémission prolongée à la semaine 52 était de 56 % dans le groupe TCZ QW+26S versus 17,6 % pour le groupe PBO+52S, soit une différence de 38,4 % (IC99,5 % [17,9 % ; 58,8 %]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99,5 % de la différence entre le groupe TCZ QW+26S et le groupe PBO + 52S de + 17,9 % était supérieure à la borne de non-infériorité préfixée à - 22,5 %. Une analyse de sensibilité sur ce même critère chez les patients de la population ITT ayant été observant et ayant terminé l'étude a été réalisée et a conforté le résultat.

La supériorité du groupe TCZ QW+26S versus le groupe PBO+52S a été démontrée ( $p < 0,0001$ ) dans la population ITT.

Population ITT	PBO + 52S n=51	TCZ QW+26S n=100
Patients en rémission prolongée	9 (17,6%)	56 (56,0 %)
Différence % (IC à 99,5%)	-	38,35 % (17,89 - 58,81)
p		<0,0001

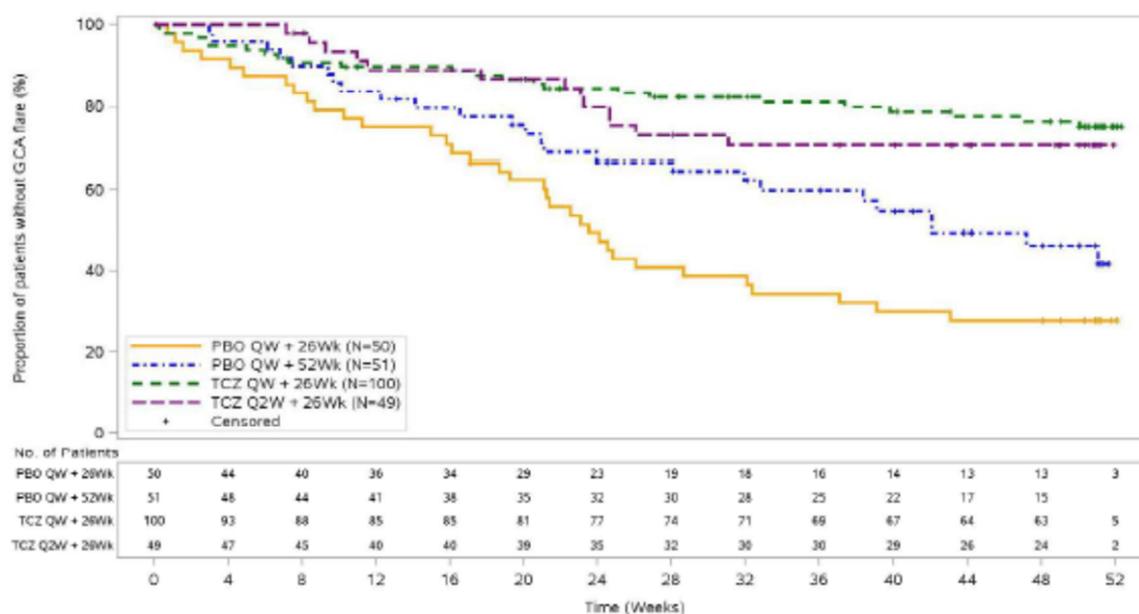
**Autres critères de jugement secondaires à 52 semaines (non hiérarchisés)**

- Temps jusqu'à la première poussée

Population ITT à 52 semaines	PBO + 26S n=50	PBO + 52S n=51	TCZ QW+26S n=100
Nombre d'événements	34 (68%)	25 (49%)	23 (23%)
Temps médian de survenue en jours (min-max)	165 (1 - 365)	295 (1 - 362)	NE (1 - 367)
HR vs PBO + 26S (IC99%) p*			0.23 (0.11, 0.46) <0.0001
HR vs PBO 52S (IC99%) p*			0.39 (0.18, 0.82) 0.0011

NE = non évaluable

\* Modèle de Cox ajustés sur le facteur de stratification (sur la dose initiale de prednisone ( $\leq 30$  mg/day,  $>30$  mg/day)).



Patients who were never in remission are censored at Day 1.  
 Patients who withdrew from the study prior to Week 52 are censored from the time of withdrawal.  
 Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935a/28119a/ig\_f\_lm sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935a/28119a/reports/ig\_f\_lm\_IT.pdf 11 JUL 2016 23:20

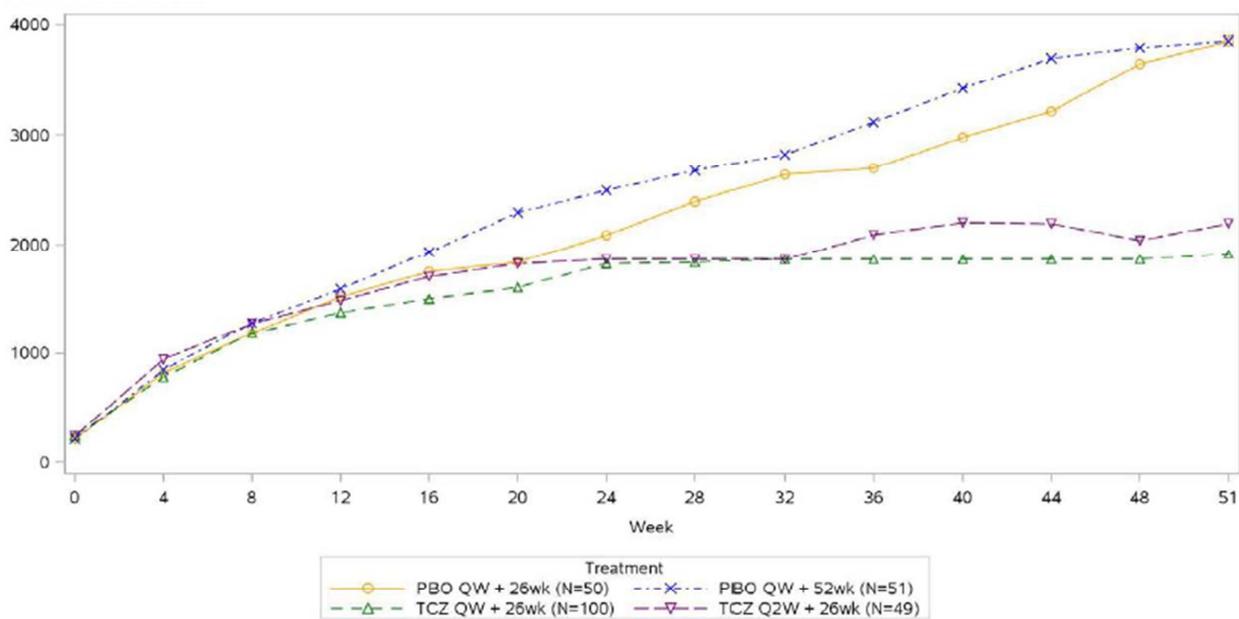
Note: the low number of patients at risk at Week 52 is due to the method used to calculate the Week 52 time window. The majority of patients completed their Week 52 visit in the few days prior to the end of the window and are therefore censored at the very end of the Week 52 window. This does not impact the results in any way and is applied consistently across all patients and groups.

- Dose cumulée de corticostéroïdes**

La dose cumulée de corticostéroïdes comprenait la dose prévue du schéma de décroissance de corticoïdes et celle des corticoïdes ajoutés durant une courte période en cas de poussées.

Population ITT à 52 semaines	PBO + 26S n=50	PBO + 52S n=51	TCZ QW+26S n=100
Dose cumulée médiane (min-max) en mg	3296 (2730, 4024)	3818 (2818, 4426)	1862 (1582, 1942)
p versus PBO + 26S*	-		<0,0001
p versus PBO + 52S*			<0,0001

\* p calculé à l'aide du test de van Elteren



For any records of missed tablets from the protocol-defined prednisone taper, the missed tablet(s) will be assumed to be the minimum dose tablet(s) available from that pack. Patients who received increased prednisone due to entering escape therapy will be included in their original treatment group. Patients who withdraw are excluded from the summaries for subsequent visits. Prednisone records are reported up to study day 364. Week 0 to Week 51 includes the 52 weeks of Part 1 prednisone exposure.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935ef/28119a/g\_ex\_cumcs.sas  
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935ef/28119a/reports/g\_ex\_cumcs\_IT.pdf  
 11JUL2016 23:21

## Analyse en sous-groupe

Le taux de rémission prolongée à la semaine 52 selon la dose de corticoïdes à l'inclusion et selon le type d'ACG à l'inclusion ont été analysés.

Taux de rémission prolongée à 52 semaines Population ITT		PBO + 26S n=50	PBO + 52S n=51	TCZ QW + 26S n=100
<b>Dose de corticoïdes à l'inclusion</b>	≤ 30 mg/j	3/27 (11,1 %)	6/26 (23,1 %)	26/52 (50,0 %)
	> 30 mg/j	4/23 (17,4 %)	3/25 (12,0 %)	30/48 (62,5 %)
<b>Type d'ACG à l'inclusion</b>	récente	5/23 (21,7 %)	5/23 (21,7 %)	28/47 (59,6 %)
	en rechute	2/27 (7,4 %)	4/28 (21,7 %)	28/53 (52,8 %)

## 08.2 Qualité de vie

Les résultats en termes de qualité de vie issus de critères exploratoires de l'étude GiACTA, réalisée en double aveugle pendant 52 semaines, ont porté sur : le SF36<sup>21</sup>, l'EQ-5D<sup>21</sup>, un score de fatigue<sup>22</sup> (FACIT-Fatigue score), et un jugement global sur l'activité de la maladie<sup>23</sup>.

Les résultats sur la composante physique du SF36 suggéraient une amélioration de la qualité de vie chez les patients sous tocilizumab une fois par semaine (4,10 pour le groupe TCZ QW+26S, - 0,28 pour le groupe PBO+26S et - 1,49 pour le groupe PBO+52S). Seule la différence entre les groupes TCZ QW+26S et PBO+52S était statistiquement significative.

Les résultats de variation de score de fatigue (évalué par le patient) ont été plus élevés pour le groupe TCZ QW+26S (5.61 ± 10.12), comparés à ceux des groupes placebo + corticoïdes (0.26 ±

<sup>21</sup> Les questionnaires SF36 et EQ-5D sont non spécifiques de la pathologie et mesurent l'utilité (préférence des patients) associée à un état de santé et non l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (état global du patient).

<sup>22</sup> Echelle utilisant 13 items et 5 niveaux et score allant de 52=absence de fatigue à 0=état d'épuisement.

<sup>23</sup> Evaluation de l'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 (0 = absent ; 100 = activité extrême).

10.70 pour le groupe PBO+26S, et de  $-1.63 \pm 6.75$  pour le groupe PBO+52S), suggérant une amélioration de la fatigue dans le groupe TCZ, une stabilité dans le groupe PBO+26S et une augmentation de la fatigue dans le groupe PBO+52S.

Toutefois, la variation du jugement global sur l'activité de la maladie sur une échelle visuelle par le patient, entre l'inclusion et la semaine 52, était de - 19 dans le groupe TCZ QW+26S, - 3,4 dans le groupe PBO+26S et - 7,2 dans le groupe PBO+52S, sans mise en évidence de différence statistiquement significative. La mesure de la qualité de vie par l'EQ-5D n'a pas suggéré de dégradation au cours de l'étude pour tous les groupes. Les résultats sur la composante mentale du SF36 ne mettaient pas en évidence de différence.

Tous ces résultats sont exploratoires compte tenu de la multiplicité des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données de l'étude GiACTA

La sécurité de ROACTEMRA administré par voie sous-cutanée a été étudiée au cours de l'étude GiACTA chez 251 patients atteints d'ACG, pendant la phase contrôlée de 52 semaines en double aveugle versus placebo, selon deux schémas d'administration (une fois toutes les semaines et une fois toutes les deux semaines, le schéma toutes les deux semaines ne correspondant pas à la posologie recommandée par l'AMM (ses résultats ne sont pas présentés dans cet avis).

Les proportions de patients ayant arrêté leur traitement (TCZ ou placebo et corticothérapie en aveugle) en raison d'un EI ont été similaires dans tous les groupes (11-12 %) sauf dans le groupe PBO + 52S dans lequel il n'y a eu aucun cas.

L'exposition aux produits de l'étude (TZC et placebo) en patients-années (PA) était similaire dans tous les deux groupes sous corticoïdes seuls (PBO + 26S et PBO + 52S). Etant donné le nombre plus élevé de patients randomisés dans le groupe TCZ WQ, l'exposition en PA était plus importante dans le groupe TCZ WQ (86,41 PA) que dans le groupe PBO + 26S (44.33 PA), et le groupe PBO + 52S (46.03 PA).

Le taux d'EI pour une exposition de 100 PA était plus bas dans le groupe sous TCZ QW+26S (872.0) que dans les groupes placebo, notamment le groupe PBO + 52S (1011.2).

Le pourcentage de patients présentant au moins un EI pendant les 52 semaines de l'étude était comparable entre les groupes de traitement avec 98,0% dans le groupe TCZ QW+26S, 96,0% dans le groupe PBO+26S et 92,2% dans le groupe PBO + 52S.

Selon la classification SOC MedDRA, les EI les plus fréquemment (survenus chez plus de 10% dans au moins un groupe) étaient les infections 75 % sous TCZ QW+ 26S, 76 % sous PBO + 26S et 65 % sous PBO + 52S.

Le résumé des EI rapportés le plus fréquemment observé, tous grades confondus (survenus chez plus de 10% dans au moins un groupe) figurent dans le tableau ci-après.

n (%)	PBO 26W n=50	PBO 52W n=51	TCZ QW+26S n=100
Céphalée	16 (32,0)	12 (23,5)	27 (27,0)
Nasopharyngite	9 (18,0)	13 (25,5)	29 (29,0)
Œdème périphérique	8 (16,0)	6 (11,8)	16 (16,0)
Arthralgie	11 (22,0)	8 (15,7)	13 (13,0)
Douleur dorsale	7 (14,0)	10 (19,6)	14 (14,0)
Vertiges	6 (12,0)	8 (15,7)	6 (6,0)
Diarrhée	8 (16,0)	5 (9,8)	12 (12,0)
Infections des voies respiratoires hautes	5 (10,0)	7 (13,7)	10 (10,0)
Hypertension	4 (8,0)	4 (7,8)	12 (12,0)

Douleur musculo-squelettique	5 (10,0)	2 (3,9)	12 (12,0)
Fatigue	8 (16,0)	3 (5,9)	8 (8,0)
Douleur oro-pharyngée	5 (10,0)	8 (15,7)	7 (7,0)
Douleur des extrémités	5 (10,0)	5 (9,8)	8 (8,0)
Bronchite	5 (10,0)	5 (9,8)	8 (8,0)
Alopécie	3 (6,0)	5 (9,8)	5 (5,0)
Spasme musculaire	6 (12,0)	4 (7,8)	4 (4,0)
Infection des voies urinaires	2 (4,0)	4 (7,8)	10 (10,0)
Toux	7 (14,0)	3 (5,9)	6 (6,0)
Nausée	5 (10,0)	4 (7,8)	8 (8,0)
Rash cutané	4 (8,0)	2 (3,9)	7 (7,0)
Paresthésie	5 (10,0)	4 (7,8)	4 (4,0)
Herpès oral	3 (6,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Asthénie	5 (10,0)	0	5 (5,0)
Anxiété	6 (12,0)	1 (2,0)	3 (3,0)

Le pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable grave (EIG) était plus faible dans le groupe TCZ QW+26S (15,0 %) que dans les groupes placebo PBO + 26S (22,0 %) et PBO + 52S (25,5 %).

Selon la classification SOC MedDRA, les EIG les plus fréquemment reportés étaient des infections (telles que gastro-entérites, zona, cellulite, pneumonie) : 7 % dans le groupe TCZ QW+26S, 4 % dans le groupe PBO + 26S et 12 % dans le groupe PBO + 52S.

Il n'y a eu aucun décès ni nouvelle perte de la vision pendant l'étude.

Les principaux EI d'intérêts particuliers rapportés étaient du type :

- infections (sans différence en termes de fréquence entre les différents groupes) ;
- affections malignes (3 cas dans chaque groupe excepté le groupe TCZ Q2W+26S) ;
- accidents vasculaires cérébraux (2 cas dans les groupes TCZ Q2W+26S et PBO+52S) ;
- hypersensibilité 24 heures après l'injection (11,0% dans le groupe TCZ QW+26S, 12,0% dans le groupe TCZ Q2W+26S, 12% dans le groupe PBO+26S et 5,9% dans le groupe PBO+52S) ;
- réactions au site d'injection (6% dans le groupe TCZ QW+26S, 10% dans le groupe PBO + 26S et un patient (2%) dans le groupe PBO+52W) ;
- immunogénicité (1,1% dans le groupe TCZ QW+26S) ;
- anomalies hématologiques et hépatiques (neutropénie : 4 % dans le groupe TCZ QW+26S).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI lié à la corticothérapie était de 50% dans le groupe TCZ QW + 26S, 62% dans le groupe PBO + 26S et 49% dans le groupe PBO + 52S.

### 8.3.2 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité est établi sur la base de 4 158 patients exposés à ROACTEMRA dans des essais cliniques ; la majorité de ces patients a participé à des études sur la PR (n=4009), tandis que les patients restants proviennent d'études sur l'ACG (n=149). Le profil de sécurité de ROACTEMRA demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment 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.

...

Voie sous-cutanée

ACG

La sécurité de RoActemra administré par voie sous-cutanée a été étudiée au cours d'une étude de phase III (WA28119) chez 251 patients atteints d'ACG. Pendant la phase contrôlée de 12 mois en double aveugle versus placebo, la durée totale d'exposition dans la population totale traitée par

RoActemra a été de 138,5 patients-années. Le profil global de sécurité observé dans les groupes traités par RoActemra était cohérent avec le profil de sécurité connu de RoActemra.

#### *Infections*

Le taux d'infections/infections sévères était équilibré entre le groupe traité par RoActemra une fois par semaine (200,2/9,7 évènements pour 100 patients-années) versus les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone (156,0/4,2 évènements pour 100 patients-années) et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (210,2/12,5 évènements pour 100 patients-années).

#### *Réactions au site d'injection*

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, 6% (6/100) des patients ont présenté un effet indésirable au site d'injection. Aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée comme un évènement indésirable grave ou n'a nécessité un arrêt de traitement.

#### *Immunogénicité*

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, un patient (1,1%, 1/95) a développé des anticorps neutralisants anti-RoActemra, bien qu'aucun ne soit d'isotype IgE. Ce patient n'a pas développé de réaction d'hypersensibilité ni de réaction au site d'injection.

#### *Anomalies hématologiques*

##### *Neutrophiles*

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution du nombre de neutrophiles en-dessous de  $1\ 000 \times 10^6/L$  a été observée chez 4 % des patients recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée. Ceci n'a été observé dans aucun des groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

##### *Plaquettes*

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution temporaire du nombre de plaquettes inférieure à  $100\ 000/\mu L$  est survenue chez un patient (1%, 1/100) recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée, sans être associée à des saignements. Une diminution du nombre de plaquettes en-dessous de  $100\ 000/\mu L$  n'a été observée dans aucun des groupes traités par placebo en association avec un traitement dégressif de prednisone.

#### *Augmentation des transaminases hépatiques*

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une augmentation des ALAT  $\geq 3 \times$  LSN a été observée chez 3 % des patients dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre 2% des patients traités dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone et aucun patient traité dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone.

Une augmentation des ASAT  $> 3 \times$  LSN a été observée chez 1% des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre aucun patient des deux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

#### *Paramètres lipidiques*

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, 34 % des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total  $> 6,2$  mmol/L (240 mg/dL), dont 15% une élévation prolongée du LDL  $^3 4,1$  mmol/L (160 mg/dL). »

### 8.3.3 Données issues des PSUR/PBRER<sup>24</sup>

Le laboratoire a fourni les données actualisées de pharmacovigilance internationale du TCZ dans toutes ses indications et formulations. Le dernier PBRER, couvrant la période du 11 avril 2016 au 10 octobre 2016, estime l'exposition post-commercialisation cumulée à 744 253 patients depuis 2009 dans toutes les indications de l'AMM (97 000 patients sur la période couverte par ce PBRER). Sur cette période, un nouveau signal a été identifié (un cas de cancer de la peau) sans imputation à la prise de tocilizumab<sup>25</sup>. L'analyse des données internationales en cours de cette période ne modifie pas le profil de tolérance de ROACTEMRA précédemment établi. Aucune nouvelle mesure n'a été prise à l'initiative du laboratoire ou des Autorités de santé pour des raisons de tolérance sur cette période.

### 8.3.4 Données issues du PGR<sup>26</sup>

Catégories	Risques
Risques identifiés importants	Infections graves Complications de diverticulite Réactions graves d'hypersensibilité Neutropénie
Risques potentiels importants	Thrombocytopénie et risque potentiel de saignement Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine et risque potentiel d'hépatotoxicité Paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires Affections malignes Troubles démyélinisants, Immunogénicité
Informations manquantes	Patients âgés Population pédiatrique, Effets pendant la grossesse Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Association avec d'autres agents biologiques Sécurité chez les patients < 60 kg qui passent d'une formulation à l'autre (IV vers SC) Sécurité à long terme chez les patients qui passent d'une formulation à l'autre (IV vers SC)
Risques identifiés et potentiels d'interactions	Normalisation identifiée de l'expression des isoenzymes du CYP450 avec interactions potentielles médicamenteuses ou avec des aliments

Des mesures additionnelles de minimisation du risque sont prévues dans le PGR avec notamment des informations sur le risque d'infection grave, de réaction grave liée à l'injection, d'hypersensibilité, de perforation gastro-intestinale, le suivi des paramètres biologiques (enzymes hépatiques, neutrophiles, plaquettes, lipides). Il s'agit de matériel d'information destiné au médecin, à l'infirmière et au patient (Carte de Surveillance du Patient).

## 08.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, (étude GiACTA) a comparé l'efficacité du tocilizumab en association à une corticothérapie dégressive pendant 26 semaines prévue au protocole par rapport à un placebo en association à une corticothérapie

<sup>24</sup> Le dernier avis de la CT sur ROACTEMRA date du 11 mai 2016 dans lequel l'analyse des données internationales post-commercialisation pendant la période du 11 avril 2010 au 10 avril 2015 ne mettait pas en évidence de signal particulier et ne modifie pas le profil de tolérance de ROACTEMRA précédemment établi.

<sup>25</sup> Drug safety report n°1074934. Analysis of skin Cancer. 14/12/2016

<sup>26</sup> Version 21.2 (septembre 2017)

dégressive seule, sur le taux de rémission prolongée<sup>13</sup> après 52 semaines de traitement, chez 251 patients atteints d'artérite à cellules géantes, randomisés dans 4 groupes de traitement :

- tocilizumab 1 fois/semaine SC + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (n= 100 patients inclus) ; groupe TCZ QW+26S,
- tocilizumab 1 fois/2 semaines SC (hors AMM) + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (n= 50 patients inclus) ; groupe TCZ Q2W+26S,
- placebo 1 fois/semaine + corticothérapie en décroissance sur 26 semaines (n= 50 patients inclus) ; groupe PBO+ 26S,
- placebo 1 fois/semaine + corticothérapie en décroissance sur 52 semaines (n= 51 patients inclus) ; groupe PBO+52S.

Environ 47 % des patients inclus avaient une ACG diagnostiquée moins de 6 semaines avant l'inclusion et 53 % une ACG en rechute (diagnostic datant de plus de 6 semaines par rapport à la visite d'inclusion et traitement antérieur d'au moins 40 mg/j de prednisone pendant au moins 2 semaines). L'étude n'a pas inclus de patient ayant reçu de bolus intraveineux de méthylprednisolone à des doses supérieures à 100 mg par jour dans les 6 semaines précédant l'inclusion, sous estimant les formes occlusives, notamment ophtalmiques. La dépendance ou/et l'intolérance aux corticoïdes, justifiant l'utilisation du tocilizumab, n'était pas un critère d'inclusion spécifique.

L'âge moyen des patients était de 69 ans, principalement des femmes (74,9 %). La dose moyenne de prednisone à l'inclusion était de 35 mg/jour dans le groupe TCZ QW+26S et de 30 mg/jour dans les autres groupes.

Il a été démontré la supériorité du groupe TCZ QW+26S par rapport au groupe PBO+**26S** sur le taux de rémission prolongée à 52 semaines : 56% versus 14,0%, soit une différence statistiquement significative de 42 % (IC95% [18 % ; 66 %] ; p<0,0001) (critère de jugement principal).

La non infériorité du groupe TCZ QW+26S par rapport au groupe PBO+**52S**, a été mise en évidence sur la population ITT avec 56% versus 17,6 % soit une différence de 38,4 % (IC95 % [17,9 % ; 58,8 %], p<0,0001) ; la borne inférieure de l'IC (17,9%) étant supérieure à la borne de non-infériorité préfixée à - 22,5 %. Une analyse de sensibilité sur ce même critère chez les patients de la population ITT ayant été observant et ayant terminé l'étude a conforté ce résultat.

La supériorité du groupe TCZ QW+26S versus le groupe PBO+52S a été mise en évidence (p<0,0001) (critère de jugement secondaire selon une hiérarchie séquentielle).

A titre exploratoire, l'analyse du temps jusqu'à la première poussée<sup>27</sup> a suggéré un risque moins élevé pour les patients traités avec le tocilizumab.

La dose cumulée de corticostéroïdes a été moins importante dans le groupe tocilizumab avec 1862 mg versus 3296 mg dans le groupe PBO+26S et 3818 mg PBO+52S, mettant en évidence une épargne cortisonique dans le groupe tocilizumab. La dose de corticoïdes était du même ordre de grandeur dans les deux groupes placebo + corticoïdes sur 26 ou 52 semaines, en raison de la possibilité d'administrer un traitement de secours.

En termes de qualité de vie, les résultats observés sur différents critères ont un caractère purement exploratoire.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable grave plus faible dans le groupe TCZ (15,0 %) que dans les groupes placebo PBO + 26S (22,0 %) et PBO + 52S (25,5 %). Les EIG les plus fréquemment reportés étaient des infections (telles que gastro-entérites, zona, cellulite, pneumonie) : 7 % dans le groupe TCZ versus 4 % dans le groupe PBO + 26S et 12 % dans le groupe PBO + 52S.

Les EI d'intérêts particuliers, tels que les infections, les réactions au point d'injection, les hypersensibilités et les accidents vasculaires cérébraux, ont été de fréquence comparable et peu élevée entre les différents groupes. Au cours des 52 semaines, la toxicité liée aux corticoïdes a été plus faible chez les patients sous tocilizumab, en cohérence avec la dose plus faible de corticoïdes

<sup>27</sup> Une poussée se définissant par une récurrence des signes ou symptômes d'ACG et/ou une vitesse de sédimentation  $\geq$  30 mm/heure attribuable à l'ACG, ainsi qu'une C-reactiv protein < 1 mg/dL

administrée dans ce groupe. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport au profil de tolérance connu du tocilizumab.

## **Discussion**

La portée des résultats de cette étude est limitée par :

- L'hétérogénéité des patients inclus dans l'étude avec 47% de patients qui avaient une ACG nouvellement diagnostiquée (depuis moins de 6 semaines) et 53% de patients qui étaient en rechute. Cette étude n'a ainsi pas été conçue pour démontrer spécifiquement le bénéfice clinique du tocilizumab dans le traitement des rechutes itératives ou des situations de cortico-dépendance de haut niveau. La méthodologie ne permettait pas de mettre en évidence la quantité d'effet et sa pertinence clinique selon que l'ACG soit diagnostiquée récemment ou en rechute, qui sont des situations cliniques différentes ne relevant pas de la même prise en charge thérapeutique. En particulier, les recommandations en vigueur ne préconisent pas l'introduction d'un traitement adjuvant d'emblée dans l'ACG récente car dans au moins la moitié des cas, les patients pourront guérir sans rechute avec un traitement par corticoïdes.
- Les modalités d'administration des corticoïdes non conformes aux recommandations dans les groupes placebo + corticoïdes avec une décroissance en corticoïdes sur 26 semaines ou 52 semaines, puis arrêt.  
La prise en charge recommandée de l'ACG est d'instaurer le plus rapidement possible une corticothérapie à un dosage élevé pendant un mois, puis de diminuer progressivement la posologie jusqu'à l'arrêt, si l'état de santé du patient le permet.  
Dans l'étude GIACTA, la décroissance en corticoïde prévue par le protocole sur 26 ou 52 semaines, soit un maximum de 13 mois, ne correspondait pas aux recommandations françaises qui préconisent une décroissance plus lente avec un arrêt au terme de 18 à 24 mois. Dans le groupe placebo + corticoïdes sur 52 semaines, seulement 17,6 % de patients étaient en rémission prolongée, favorisant la mise en évidence de l'efficacité du tocilizumab.
- Un groupe comparateur avec du méthotrexate associé à une corticothérapie décroissante aurait été souhaitable compte tenu des recommandations en vigueur qui le positionnent comme une alternative au tocilizumab.
- Le recul sur l'efficacité et la tolérance du tocilizumab, limité à 1 an, dans l'attente des résultats de l'étude d'extension.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, compte tenu de l'épargne cortisonique avec l'utilisation de ROACTEMRA et des limites méthodologiques rappelées ci-dessus, ROACTEMRA apporte une réponse partielle au besoin médical uniquement dans les situations de cortico-dépendance avec rechutes itératives ainsi que chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). Dans les autres situations, et faute de donnée comparative robuste versus une corticothérapie dégressive bien conduite, ROACTEMRA n'apporte pas de réponse au besoin médical.

## **08.5 Programme d'études**

L'obtention des résultats finaux de la phase ouverte de l'étude GiACTA est prévue pour fin 2018.

Des extensions d'indication déjà approuvées pour ROACTEMRA IV sont prévues pour ROACTEMRA SC :

- dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (en cours d'évaluation à l'EMA).
  - dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (dépôt à l'EMA en 2018).
- Une demande d'inscription d'un autoinjecteur de ROACTEMRA SC est en cours.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>4</sup>

Le traitement de référence de 1<sup>ère</sup> intention de la maladie de Horton est une corticothérapie par prednisone prescrite en traitement d'attaque entre 0,7 et 1 mg/kg/jour. La dose initiale est généralement maintenue pendant 2 à 4 semaines. La phase de décroissance peut être débutée dès que les manifestations cliniques et le taux plasmatique de CRP sont contrôlés. Pendant cette phase de décroissance, les objectifs de dose de prednisone à atteindre sont de 15 à 20 mg/jour au 3<sup>ème</sup> mois, de 10 mg/jour au 6<sup>ème</sup> mois, de 7,5 mg/jour au 9<sup>ème</sup> mois et de 5 mg/jour à 1 an du début de traitement. Puis à partir de ce seuil de 5 mg/jour de prednisone, une phase de sevrage consiste à réduire très progressivement la posologie de prednisone, généralement de 1 mg par mois. L'objectif de décroître la prednisone de manière prudente est double : d'une part, identifier une éventuelle dose minimale efficace de corticoïdes pour maintenir une ACG en rémission et, d'autre part, laisser la sécrétion surrénalienne se rétablir afin d'assurer une sécrétion adéquate de cortisol endogène. En cas d'évolution favorable, le traitement corticoïde peut être arrêté au terme de 18 mois à 24 mois.

L'ACG avec atteinte ophtalmologique est une urgence thérapeutique. Le traitement doit être débuté immédiatement, dès lors que la suspicion clinique est forte et sans attendre un avis complémentaire. La prise en charge repose sur l'administration immédiate (au cabinet médical ou dès sa sortie) d'une dose de prednisone orale à la posologie de 1 mg/kg et l'hospitalisation en urgence.

En cas de première rechute ou rechute sous faible dose de corticoïdes, la reprise de la corticothérapie à la posologie préalablement efficace est recommandée.

Selon les recommandations en vigueur (PNDS actualisé en 2017), « en cas de rechutes multiples ou de corticodépendance  $\geq 7,5$  à 15 mg/jour de prednisone, l'ajout du **méthotrexate ou du tocilizumab**, en association avec la corticothérapie, peut éventuellement permettre de traiter les rares formes qui ne répondent pas assez bien aux corticoïdes, de diminuer la corticodépendance, ou d'améliorer la tolérance. »

Le PNDS rappelle que « aucune recommandation ne peut être faite quant à l'utilisation en première intention d'un traitement adjuvant pour traiter des formes compliquées de l'ACG, comme les formes ophtalmologiques ou avec d'autres manifestations ischémiques. L'intérêt de traiter de manière plus intensive les ACG avec signes radiologiques d'aorto-artérite pour prévenir la formation d'un anévrysme aortique est hypothétique. Il n'est pas non possible d'individualiser un sous-groupe d'ACG à haut risque de rechute qui pourrait préférentiellement bénéficier d'un traitement adjuvant. Par contre, ces médicaments, notamment le méthotrexate ou le tocilizumab, pourraient avoir un intérêt pour traiter les rechutes multiples ou des situations de cortico-dépendance de haut niveau. »

### **Place de ROACTEMRA dans la stratégie thérapeutique de l'ACG :**

Compte tenu des données disponibles et des recommandations en vigueur, la Commission estime que ROACTEMRA est un traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;

- chez les rares patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...)

En l'absence d'étude comparative, la place de ROACTEMRA par rapport au méthotrexate ne peut être précisée. Le choix de la molécule à utiliser doit se faire au cas par cas et avec l'aide d'un expert de la maladie.

La Commission rappelle que ROACTEMRA ne doit jamais être instauré en monothérapie et doit toujours être associé à la prescription d'une corticothérapie décroissante. A ce jour, il n'existe pas de recul sur l'utilisation de ROACTEMRA au-delà d'un an de traitement.

ROACTEMRA n'a pas de place chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes récemment diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes. Dans ces situations, une corticothérapie administrée selon les recommandations en vigueur doit être privilégiée.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'artérite à cellules géantes (ou maladie d'Horton) est une maladie rare, grave et invalidante.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique et il est mal établi dans l'ACG diagnostiquée récemment ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Place dans la stratégie thérapeutique :

ROACTEMRA est un traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- chez les rares patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

ROACTEMRA n'a pas de place chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes récemment diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de la prévalence de l'ACG,
- du besoin médical identifié tout particulièrement chez les patients ayant une corticorésistance ou des rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie.
- l'impact difficilement quantifiable du tocilizumab (ROACTEMRA) sur la morbidité,
- des données disponibles, qui ne permettent pas de démontrer d'impact sur la mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence de transposabilité des résultats de l'étude, en raison de l'inclusion de patients qui n'étaient pas spécifiquement intolérants à la corticothérapie, en difficulté de sevrage de la corticothérapie ou en rechute récidivante,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ROACTEMRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est :

- **Important** dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :
  - en cas de cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
  - chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et

psychotiques sévères ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement de l'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ROACTEMRA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :

- o en cas de cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- o chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). »

Et un avis défavorable dans les autres situations, notamment dans le traitement de l'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de ROACTEMRA en association à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines, en termes de taux de rémission à 52 semaines, comparativement à une corticothérapie décroissante sur 26 semaines (critère de jugement principal) ou 52 semaines (critère de jugement secondaire),
- les incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité dans la mesure où la décroissance progressive de la corticothérapie dans les groupes comparateurs a été plus rapide que celles recommandées (18 à 24 mois),
- l'hétérogénéité de la population incluse avec des patients naïfs de traitement et des patients en rechute, ne relevant pas de la même prise en charge,
- l'absence de comparaison au méthotrexate dont l'usage est recommandé, notamment par le PNDP actualisé en 2017,
- l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie ;
- le profil de tolérance connu du tocilizumab caractérisé par des effets indésirables infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux ;
- la place dans la stratégie thérapeutique de ROACTEMRA justifiée uniquement pour les patients nécessitant une épargne cortisonique;

la Commission considère que ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique.

Dans les autres situations cliniques : sans objet

## 010.3 Population cible

La population cible de ROACTEMRA correspond aux patients atteints d'ACG en rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour de prednisone et dans de très rares cas d'intolérance absolue à la corticothérapie.

L'incidence peut être estimée dans la population âgée de plus de 50 ans à environ 9 pour 100 000<sup>4,28</sup>. Rapporté à la population française de plus de 50 ans, soit environ 26 millions de personnes d'après les données de l'INSEE sur 2017, cela conduit à une estimation d'environ 2 340 patients. Selon la Commission, le nombre de patients à haut risque de complication sous corticothérapie semble très faible (il n'a pas été identifié de source permettant de l'estimer avec précision).

Le nombre de rechuteurs suite à un traitement par corticothérapie en monothérapie est estimé entre 40 % et 68 %, ce qui réduit à une estimation comprise entre 940 et 1590 patients.

### Estimation

**La population cible de ROACTEMRA dans l'artérite à cellules géantes peut être estimée entre 940 et 1 600 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>28</sup> Aouba A et al. Mortality causes and trends associated with giant cell arteritis: analysis of the French national death certificate database (1980-2011). *Rheumatology (Oxford)* 2018.