

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
23 juillet 2014

### ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC)

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

Laboratoire ROCHE

DCI	tocilizumab
Code ATC (2014)	L04AC07 (immunosuppresseur, Inhibiteur de l'interleukine 6)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	« 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. 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. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale : 23/04/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classement ATC	2014 L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AC : Inhibiteurs d'interleukines L04AC07 : tocilizumab
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'une nouvelle forme galénique sous-cutanée (SC) dosée à 162 mg de ROACTEMRA (tocilizumab) en complément de la présentation en solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) dosée à 20 mg/ml.

La présentation IV n'étant disponible qu'à l'hôpital, la forme SC permet la mise à disposition en ville de cette biothérapie (inhibiteur des récepteurs l'interleukine 6) dans le traitement de la PR avec une prescription initiale hospitalière annuelle. Sa fréquence d'administration est hebdomadaire, celle de la perfusion IV est mensuelle.

A la date de rédaction de ce document, contrairement à la forme intraveineuse, la forme sous-cutanée n'a pas l'AMM dans la population pédiatrique.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

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

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

## 04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par ROACTEMRA. Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient à être traité par voie sous-cutanée à domicile et l'informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé s'il présente des symptômes d'une réaction allergique avant l'administration de la dose suivante. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves.

### Posologie

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée.

Les informations disponibles sont limitées quant au passage de la formulation intraveineuse de ROACTEMRA à la formulation sous-cutanée à dose fixe de ROACTEMRA. La fréquence d'administration d'une fois par semaine doit être respectée.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

### **Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques**

#### • Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du DMARD associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de RoActemra à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 x LSN	Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites cidessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés), arrêter le traitement par RoActemra.
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par ROACTEMRA

#### • Diminution du nombre de neutrophiles

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à  $2\,000 \times 10^6/l$ .

Nombre de neutrophiles (cellules $\times 10^6/l$ )	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1000 \times 10^6/l$ , réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet
< 500	Arrêter le traitement par ROACTEMRA

#### • Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / $\mu$ l)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ $\mu$ l, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet
< 50 000	Arrêter le traitement par ROACTEMRA

### **Dose oubliée**

Le patient doit être prévenu, qu'en cas d'oubli d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de ROACTEMRA, il doit reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.

En cas d'injection sous-cutanée toutes les 2 semaines de ROACTEMRA, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivant la date initialement prévue de l'injection, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et les injections suivantes doivent être poursuivies aux dates initialement prévues.

### **Populations spéciales**

#### *Patients âgés :*

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

#### *Insuffisance rénale :*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. ROACTEMRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

#### *Insuffisance hépatique :*

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

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de ROACTEMRA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

### **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'auto-injecter ROACTEMRA si leur médecin les considère aptes à le faire.

Le contenu (0,9 ml) d'une seringue pré-remplie 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.

La seringue pré-remplie ne doit pas être agitée. »

## **05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2</sup>**

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique ou à défaut d'atteindre le niveau d'activité le plus faible possible de la maladie et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les biothérapies en association au méthotrexate.

<sup>2</sup> Smolen SJ *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.

Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les biothérapies, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'éta nercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. L'éta nercept, l'adalimumab et l'infliximab peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- les biothérapies ayant d'autres cibles que le TNF à savoir, l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA, forme intraveineuse) et le tocilizumab (ROACTEMRA, forme intraveineuse et désormais forme sous-cutanée). Ces médicaments sont proposés en cas d'échec des anti-TNF. L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX.
- l'anakinra (KINERET), inhibiteur de l'interleukine 1 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres biothérapies.

# 1 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

## 2 06.1 Médicaments

### 3 PR avec réponse inadéquate aux traitements de fond classiques dont le MTX

#### 4 • En association au MTX :

- 5 - quatre anti-TNF par voie SC : CIMZIA certolizumab pégol, ENBREL étanercept, HUMIRA
- 6 adalimumab, SIMPONI golimumab,
- 7 - un anti-TNF par voie IV : REMICADE infliximab,
- 8 - un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 : KINERET anakinra (voie SC),
- 9 - un inhibiteur de la costimulation des lymphocytes T : ORENCIA abatacept (voie IV),
- 10 - anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine 6 : ROACTEMRA
- 11 tocilizumab (voie IV).

#### 12

#### 13 • En monothérapie :

- 14 - trois anti-TNF par voie SC : CIMZIA certolizumab pégol, ENBREL étanercept, HUMIRA
- 15 adalimumab,
- 16 - anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine 6 : ROACTEMRA tocilizumab (voie IV).

### 17

### 18 PR avec réponse inadéquate à au moins un anti-TNF

#### 19 • En association au MTX :

- 20 - anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine 6 : ROACTEMRA tocilizumab (voie IV),
- 21 - anticorps monoclonal anti-lymphocytes B : MABTHERA rituximab (voie IV),
- 22 - modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T : ORENCIA abatacept (voie IV).

#### 23

#### 24 • En monothérapie :

- 25 - anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine 6 : ROACTEMRA
- 26 tocilizumab (voie IV).

## 29 06.2 Autres technologies de santé

30 Sans objet

31

32

### 33 ► Conclusion

34 Les comparateurs cités (cf. tableau 1) sont tous cliniquement pertinents.

1 **Tableau 1. Rappel des indications et des SMR et ASMR des biothérapies dans la PR**

SPECIALITE DCI (voie d'administration)  CPT*	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<p><b>ENBREL</b> étanercept (voie SC)</p> <p><i>Récepteur soluble du TNF</i></p>	<p>PFIZER</p>	<p>En association au MTX, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication).</p> <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>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</p> <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>	<p>2/03/2005</p>	<p>Important</p>	<p>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.</p>	<p>Oui</p>
<p><b>REMICADE</b> infliximab (voie IV)</p> <p><i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i></p>	<p>MSD</p>	<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"> <li>- les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée ;</li> <li>- les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.</li> </ul> <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>	<p>26/04/2006</p>	<p>Important</p>	<p>Partage de l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.</p>	<p>Oui</p>

\*CPT : Classe Pharmaco-Thérapeutique

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<b>HUMIRA</b> adalimumab (voie SC)  <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	ABBVIE	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA en association au méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	02/11/2005	Important	Partage de l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires.  En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au méthotrexate seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
<b>CIMZIA</b> certolizumab (voie SC)  <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	UCB	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. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. 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.	10/03/2010	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui
<b>SIMPONI</b> golimumab (voie SC)  <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	MSD	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été montré que SIMPONI, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important en échec du MTX Insuffisant chez les patients naïfs de MTX	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui uniquement en deuxième intention c'est-à-dire en échec du méthotrexate Non chez les patients naïfs de MTX



DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<b>KINERET</b> anakinra (voie SC)  <i>Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1</i>	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM	Est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.	16/10/2013	Faible	ASMR V (inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	5 6 7 oui 8 9 10
<b>ORENCIA</b> abatacept (voie IV)  <i>Modulateur de la costimulation des lymphocytes T</i>	BMS	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant 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.	14/03/2012	Important	- ASMR importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.  - Pas d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARD incluant le MTX ou un anti-TNF.	11  Oui
<b>ORENCIA</b> abatacept (voie SC)  <i>Modulateur de la costimulation des lymphocytes T</i>	BMS	En association au 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	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<b>ROACTEMRA</b> tocilizumab (voie IV)  <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible les récepteurs de l'interleukine-6</i>	Roche	<p>En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>	04/12/2013 09/09/2009	Important	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'adalimumab chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie ;</li> <li>- Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux anti-TNF chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX ;</li> <li>- Partage d'ASMR important (niveau II) avec ORENCIA® dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF.</li> </ul>	Oui
<b>MABTHERA</b> rituximab (voie IV)  <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B</i>	Roche	<p>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.</p> <p>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.</p>	13/12/2006	Important	ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients en échec aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

La forme sous-cutanée de ROACTEMRA a une AMM dans tous les pays européens, aux États-Unis et au Japon. A la date de rédaction de ce document, ROACTEMRA SC était remboursable en Allemagne, au Royaume-Uni (pas encore évalué par le NICE), aux États-Unis et au Japon. L'évaluation de sa prise en charge dans les autres pays était en cours.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- six études de phase I et/ou II dont l'objectif était de déterminer pour ROACTEMRA SC, une dose unitaire fixe et un intervalle d'administration permettant d'obtenir une réponse équivalente à celle apportée par ROACTEMRA IV (pour lequel la dose est fonction du poids et la fréquence d'administration est d'une perfusion toutes les 4 semaines),

- deux études cliniques de phase III randomisées, contrôlées, en double aveugle, une de non-infériorité *versus* ROACTEMRA IV (étude SUMMACTA) et une de supériorité *versus* placebo (étude BREVACTA, en cours à ce jour).

Seules les études de phase III sont détaillées dans ce présent document.

#### 8.1.1 Résultats de l'analyse pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à partir d'une base de données regroupant 1 759 patients ayant une PR traités par tocilizumab pendant 24 semaines selon les schémas d'administration suivants :

- 1 injection SC de tocilizumab 162 mg une fois par semaine (x1/sem),
- 1 injection SC de tocilizumab 162 mg toutes les deux semaines (x1/2sem),
- 1 perfusion IV de tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines (x1/4sem).

Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

**Tableau 1. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques en fonction de la voie d'administration et des schémas posologiques**

Paramètre pharmacocinétique (valeurs moyennes attendues $\pm$ ET)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )		$C_{\min}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	Etat d'équilibre	Rac	Etat d'équilibre	Rac	Etat d'équilibre	Rac
Schémas posologiques						
8 mg/kg IV x1/4sem	35000 $\pm$ 15500	1.22	9.74 $\pm$ 10,5	2.35	183 $\pm$ 85.6	1.06
<b>162 mg SC x1/sem</b>	<b>8200 <math>\pm</math> 3600</b>	<b>6.83</b>	<b>44.6 <math>\pm</math> 20.6</b>	<b>6.37</b>	<b>50.9 <math>\pm</math> 21.8</b>	<b>5.47</b>
162 mg SC x1/2sem	3200 $\pm$ 2700	2.67	5.6 $\pm$ 7.0	5.6	12.3 $\pm$ 8.7	2.12

Rac = Ratio d'accumulation

**Tableau 2. Délais d'atteinte de l'état d'équilibre en fonction de la voie d'administration et des schémas posologiques**

Schémas posologiques	Délais d'atteinte de l'état d'équilibre		
	AUC	$C_{\min}$	$C_{\max}$
8 mg/kg IV x1/4sem	8 semaines	20 semaines	1 <sup>ère</sup> administration
<b>162 mg SC x1/sem</b>	<b>12 semaines</b>		

162 mg SC x1/2sem	12 semaines	10 semaines
-------------------	-------------	-------------

1  
2 A l'état d'équilibre, la demi-vie du tocilizumab SC 162 mg x1/sem était de 13 jours et du  
3 tocilizumab SC 162 mg x1/2sem de 5 jours.

4 La biodisponibilité estimée du tocilizumab administré par voie SC est d'environ 80%.

5  
6 Pour conclure, après une administration par voie sous-cutanée, le tocilizumab diffuse dans le tissu  
7 sous-cutané entraînant une biodisponibilité, une AUC et une Cmax inférieures à celles obtenues  
8 après une administration par voie IV ainsi qu'un Tmax plus long que celui obtenu après une  
9 administration par voie IV.

10 Néanmoins, il a été démontré que l'exposition au tocilizumab après une administration par voie  
11 sous-cutanée d'une dose de 162 mg x1/sem a été non-inférieure à celle obtenue après une  
12 administration par voie intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg x1/4sem.

13

#### 14 **8.1.2 Méthodes des études SUMMACTA (WA22762)<sup>3</sup> et BREVACTA (NA25220)<sup>4</sup>**

15 Ces deux études de phase III contrôlées, randomisées, en double aveugle, ont évalué l'efficacité  
16 et la tolérance de ROACTEMRA en injection SC (162 mg) :

- 17 - une fois par semaine *versus* ROACTEMRA IV une fois toutes les 4 semaines en association à un
- 18 traitement de fond conventionnel (DMARD) à dose stable (étude de non-infériorité, SUMMACTA),
- 19 - une semaine sur deux<sup>5</sup> *versus* placebo en association à un DMARD à dose stable (étude de
- 20 supériorité, BREVACTA).

21

22 Dans ces 2 études, les patients avaient une PR active en échec à un traitement de fond  
23 conventionnel ou un anti-TNF (la proportion de patients en échec à un anti-TNF était limitée à  
24 20%).

25 Leurs méthodes sont présentées dans le tableau 2.

26

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

<sup>4</sup> Kivitz A *et al.* Subcutaneous Tocilizumab vs Placebo in Combination With Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 Jun 18. doi: 10.1002/acr.22384. [Epub ahead of print].

<sup>5</sup>Schéma posologique recommandé en cas d'anomalies biologiques (augmentation des transaminases ou diminution du nombre de neutrophiles ou de plaquettes).

1 **Tableau 2. Méthodes des études SUMMACTA et BREVACTA**

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée	Schémas thérapeutiques (Figures 1 et 2)	Critère principal d'évaluation
<b>Etude SUMMACTA (WA22762)</b> Date de réalisation 08/2010-01/2012	Etude de phase III contrôlée, <i>versus</i> ROACTEMRA IV randomisée - double aveugle pendant 24 semaines puis - ouverte (période d'extension à long terme de 72 semaines) Durée : 24 semaines	1 262 patients ont été randomisés, 631 dans chaque groupe (dont 23 patients en France)	Patients adultes avec PR diagnostiquée depuis au moins 6 mois, active modérée à sévère (au moins 4 articulations gonflées et au moins 4 articulations douloureuses) malgré un traitement de fond conventionnel y compris le MTX ou un anti-TNF (20% de la population totale maximal).	Semaine 0 à S 24, période en double aveugle, randomisation dans 2 groupes : - <b>Groupe A</b> : 162 mg tocilizumab SC x1/sem + une perfusion de placebo IV x1/4sem + DMARD ; - <b>Groupe B</b> : 8 mg/kg de tocilizumab IV x1/4sem + une injection de placebo par voie SC x1/sem + DMARD.  A la semaine 24, période ouverte de 72 semaines avec nouvelle randomisation en 4 groupes : - <b>Groupe A</b> : nouvelle randomisation selon un ratio 11 : 1 : - tocilizumab SC (x1/sem) ( <b>Groupe A1</b> ) - tocilizumab IV (x1/4sem) ( <b>Groupe A2</b> : TCZ SC→TCZ IV) - <b>Groupe B</b> : nouvelle randomisation selon un ratio 2 : 1 : - tocilizumab IV (x1/4sem) ( <b>Groupe B1</b> ) - tocilizumab SC (x1/sem) ( <b>Groupe B2</b> : TCZ IV→TCZ SC). Les sujets étaient stratifiés sur : région géographique et poids.	- % de patients répondeurs ACR20 <sup>6</sup> à S24 (hypothèse de non-infériorité)
<b>Etude BREVACTA (NA25220)</b> Date de réalisation 02/2011-étude en cours à ce jour	Etude de phase III contrôlée <i>versus</i> placebo randomisée - double aveugle (période d'étude initiale de 24 semaines) - ouverte (période d'extension à long terme de 72 semaines) Durée : 24 semaines	656 patients ont été randomisés : - 437 dans le groupe tocilizumab SC, - 219 dans le groupe placebo (dont 41% en Amérique Sud, 23% en Europe et 20% en Amérique Nord)	Patients adultes avec PR diagnostiquée depuis au moins 6 mois, active modérée à sévère (au moins 6 articulations gonflées et 8 articulations douloureuses) malgré un traitement de fond conventionnel y compris le MTX ou un anti-TNF (20% de la population totale maximal).	Phase double-aveugle de 24 semaines avec randomisation selon un ratio 2 : 1 : - <b>Groupe A</b> : 162 mg tocilizumab SC x1/2sem + DMARD - <b>Groupe B</b> : placebo SC x1/2sem + DMARD  Puis à la semaine 24, nouvelle randomisation : - <b>Groupe A</b> , randomisation selon un ratio 1 : 1 afin de recevoir 162 mg de tocilizumab SC (x1/2sem) soit : - par stylo auto-injecteur ( <b>groupe A1</b> ) - par seringue pré-remplie ( <b>groupe A2</b> ) ; - <b>Groupe B</b> , randomisation selon un ratio 1 : 1 afin de recevoir 162 mg de tocilizumab SC (x1/2sem) soit : - par stylo auto-injecteur ( <b>groupe B1</b> ) - par seringue pré-remplie ( <b>groupe B2</b> ). Les sujets étaient stratifiés sur : région géographique et poids	- % de patients répondeurs ACR20 à S24 (hypothèse de supériorité)

<sup>6</sup> ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

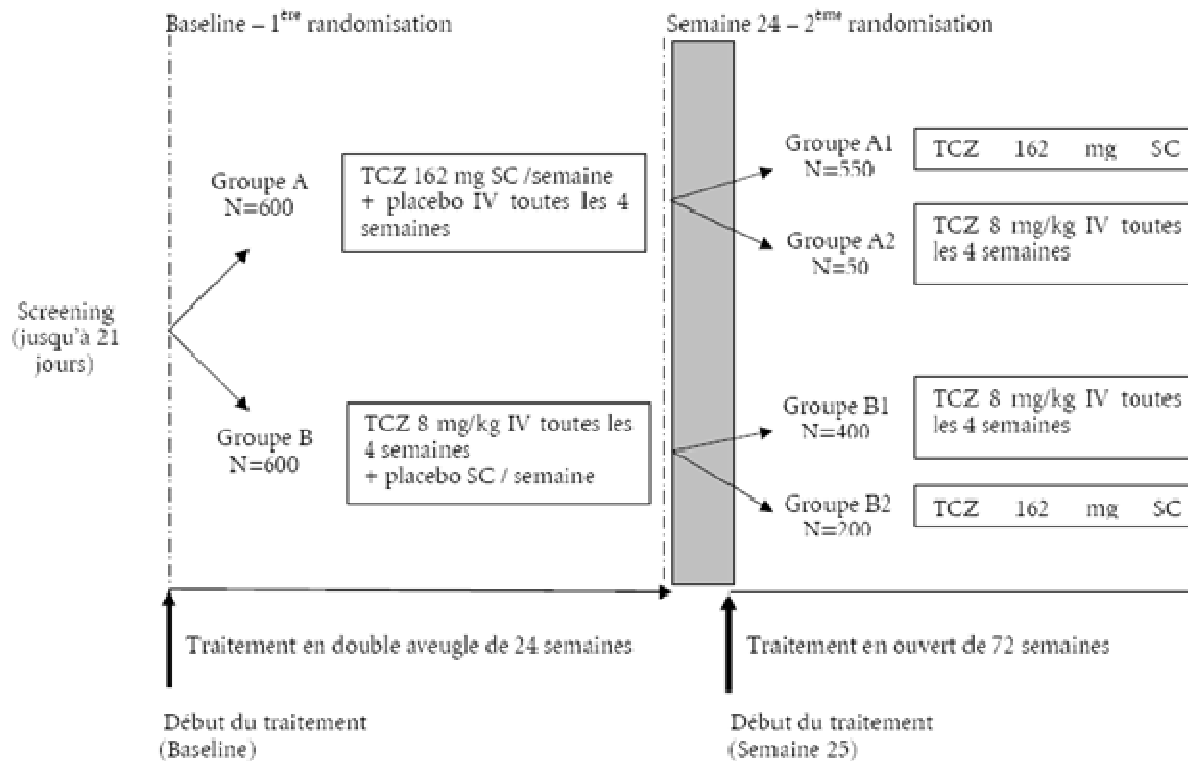
La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- . VS ou CRP (C-Réactive Protéine)
- . activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- . activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- . douleur évaluée sur une EVA,
- . indice de handicap.

### 1 8.1.3 Etude SUMMACTA

2 **Figure 1. Schéma de l'étude SUMMACTA**

3 Figure 1 : Schéma descriptif de l'étude WA22762



#### 4 Calcul du nombre de sujets nécessaires

5 Un total de 450 patients par groupe de traitement a été jugé nécessaire pour démontrer la non-  
6 infériorité avec :

- 7 - une puissance de 90%,
- 8 - un risque alpha de 5%,
- 9 - une borne de non-infériorité prédéfinie de 12%,
- 10 - et en assumant que la forme SC serait inférieure de 1% par rapport à la forme IV.

#### 11 Analyses statistiques

12 La non-infériorité du groupe tocilizumab SC (x1/sem) versus le groupe tocilizumab IV (x1/4sem)  
13 était démontrée pour le critère principal (pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la  
14 semaine 24) si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux  
15 groupes de traitement était supérieure à la borne pré-spécifiée de -12%.

#### 16 Justification de la borne pré-spécifiée

17 Considérant un bénéfice observé de 34,3% de la forme IV versus placebo en termes de réponse  
18 ACR20 (taux de succès brut de 62,5%), le bénéfice attendu de la forme SC par rapport au placebo  
19 devait être de 22,3% (taux de succès brut de 61,5%) pour maintenir 65% de l'efficacité de la forme  
20 IV versus placebo. La borne pré-spécifiée pour l'analyse de la non-infériorité correspondait à la  
21 différence entre le bénéfice absolu en termes de réponse ACR20 de la forme IV versus placebo  
22 (34,3%) et celui attendu de la forme SC par rapport au placebo (22,3%), soit 12%.

23 L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur la population per protocole (PP) et une analyse  
24 de sensibilité a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT).

25 Aucun test statistique de non infériorité n'était prévu pour les critères secondaires d'évaluation de  
26 l'efficacité à la semaine 24, ni pour les analyses exploratoires à la semaine 49.

27

## Résultats de l'étude SUMMACTA

### Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 1262 patients a été randomisé, 631 dans chaque groupe (correspondant à la population ITT).

Parmi eux, 59 patients (9,4%) dans le groupe tocilizumab SC et 67 patients (10,6%) dans le groupe tocilizumab IV ont arrêté prématurément le traitement. Les principaux motifs ont été la survenue d'événements indésirables (5% dans le groupe tocilizumab SC *versus* 7% dans le groupe tocilizumab IV) et une réponse thérapeutique insuffisante (1% dans chaque groupe).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes (cf. tableau 3). L'âge moyen était de 53 ans, le poids moyen de 75 kg et l'ancienneté moyenne de la PR de 9 ans. La PR était active à modérée avec un score DAS28 moyen de 6,7 et un score HAQ-Di moyen de 1,7. Le pourcentage de patients ayant eu une réponse inadéquate aux anti-TNF était de 22,5% dans le groupe tocilizumab SC *versus* 21,6% dans le groupe tocilizumab IV.

**Tableau 3. Etude SUMMACTA. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

	Tocilizumab SC (x1/sem) + DMARD	Tocilizumab IV + DMARD
	N = 631	N = 631
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Femmes, n (%)	520 (82%)	521 (83%)
Âge, moyenne en années (ET)	53 (12,4)	53 (12,5)
Min –Max	18 – 83	18 – 86
Poids, moyenne en kg (ET)	75 (19,1)	74 (19,0)
Min –Max	38 – 150	32 – 150
<b>Activité de la maladie à l'inclusion, moyenne (ET)</b>		
Ancienneté de la PR en années	8,7 (8,3)	8,6 (8,1)
Score DAS28	6,6 (1,0)	6,7 (1,0)
NAD 68	27,3 (15,6)	28,6 (16,2)
NAG 66	15,0 (9,1)	16,5 (10,8)
Score HAQ-DI	1,6 (0,6)	1,7 (0,6)
EVA médecin	61,3 (17,6)	62,5 (18,4)
<b>DMARD reçus antérieurement, nb moyen (ET)</b>	<b>1,4 (0,72)</b>	<b>1,4 (0,70)</b>
<b>Traitement concomitant par corticoïdes oraux, n (%)</b>	<b>344 (55%)</b>	<b>338 (54%)</b>
<b>Patients en échec à un anti-TNF, n (%)</b>	<b>142 (22,5%)</b>	<b>136 (21,6%)</b>

La population PP retenue pour l'analyse principale d'efficacité, a compris 1095 patients (558 dans le groupe tocilizumab SC et 537 dans le groupe tocilizumab IV).

Un nombre supérieur de patients n'a pas été inclus pour déviation majeure au protocole dans le groupe tocilizumab IV (n=94 soit 15%) que dans le groupe tocilizumab SC (n=73 soit 12%). Le principal motif a été une modification au cours de l'étude de la dose du traitement de fond conventionnel.

### Critère de jugement principal

A la semaine 24 dans la population PP, le taux de réponse ACR20, ajusté sur la région géographique et le poids, a été de 69,4% dans le groupe tocilizumab SC et de 73,4% dans le groupe tocilizumab IV soit une différence pondérée de -4 (IC95% [-9,2 ; 1,2]). La borne inférieure de l'intervalle de confiance (-9,2%) étant inférieure à la borne pré-spécifiée de -12%, la non-infériorité a été démontrée. L'analyse de sensibilité en ITT a confirmé ce résultat.

### Critères de jugement secondaires

1 Aucun test statistique n'était prévu sur les critères secondaires. Les résultats relatifs à ces critères  
2 étant purement descriptifs, ils ne sont pas présentés.

### 3 Analyse en sous-groupes en fonction du poids

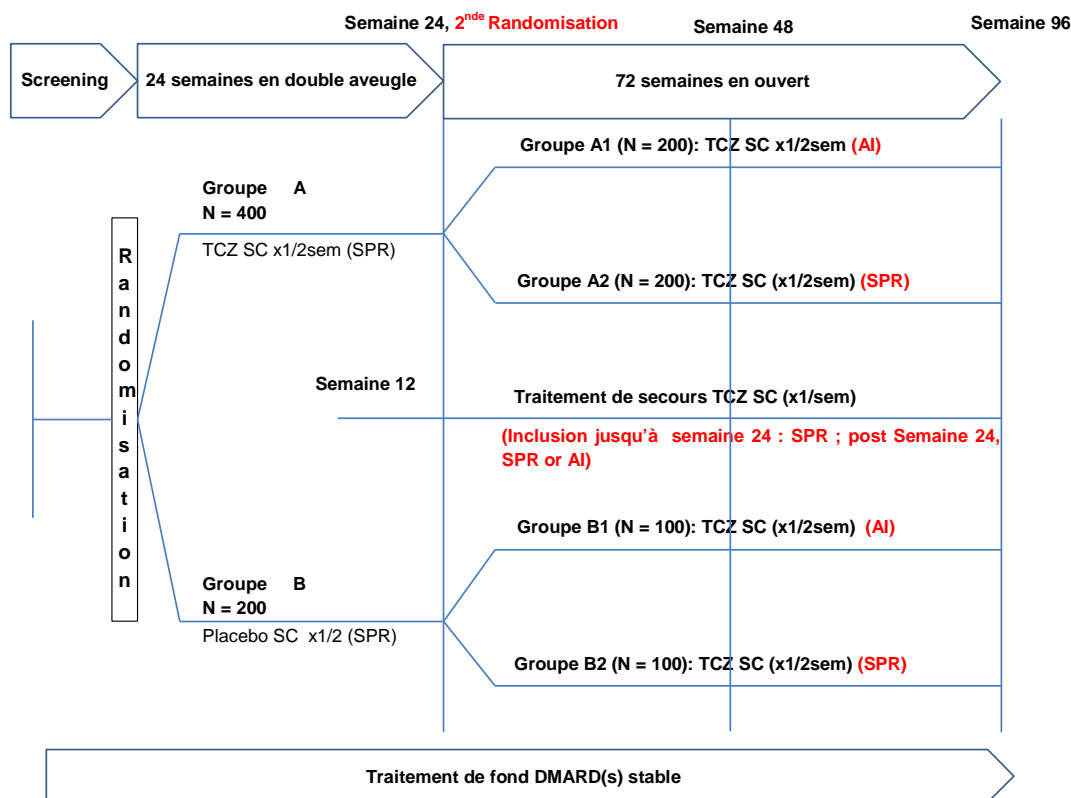
4 Le taux de réponse dans la catégorie de poids le plus élevé (>100 kg) était le plus faible parmi  
5 toutes les catégories de poids quel que soit le critère de jugement (ACR20, ACR50 et ACR70).  
6

### 7 Données intermédiaires à la semaine 49 issues de la période d'extension ouverte

8 Compte tenu des faibles effectifs à S49, notamment dans les groupes passant de la voie SC à la  
9 voie IV (N=12) ou l'inverse (N=42), et de l'absence d'analyse statistique, ces résultats ne sont pas  
10 détaillés.  
11

## 12 **8.1.4 Etude BREVACTA**

13 **Figure 2. Schéma de l'étude BREVACTA**



AI = autoinjecteur; IV = intraveineux; x1/2sem = toutes les 2 semaines; x1/sem = toutes les semaines; SPR = seringue pré-remplie; SC = sous-cutané; TCZ = tocilizumab;

### 15 Traitement de secours

16 Entre la semaine 12 et la semaine 48, les patients initialement randomisés dans l'un des deux  
17 groupes qui ont eu une diminution < 20% du nombre d'articulations gonflées et du nombre  
18 d'articulations douloureuses, par rapport à l'inclusion, pouvaient recevoir un traitement de secours  
19 par tocilizumab SC à raison d'une injection toutes les semaines.  
20

### 21 Calcul du nombre de sujets nécessaires

22 Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en supposant un taux de répondeurs ACR20 à 24  
23 semaines de 23% pour les patients sous placebo et de 46% pour les patients sous tocilizumab SC  
24



1 d'après les résultats groupés des 3 études de phase III de tocilizumab IV<sup>7,8,9</sup> à la posologie de 4  
2 mg/kg. Un échantillon de 600 patients, randomisés selon un ratio 2 :1 (400 : 200 patients), a été  
3 jugé nécessaire pour mettre en évidence une amélioration statistiquement significative du  
4 pourcentage de patients ayant une réponse ACR20 à S24 avec une puissance de 90% et avec un  
5 risque  $\alpha$  de 5%.

## 6 7 Analyse statistique

8 L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur la *population en intention de traiter ITT*, définie  
9 dans l'étude comme les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, ce qui  
10 se rapproche d'une ITT modifiée.

## 11 12 **Résultats**

### 13 Effectifs et caractéristiques des patients inclus

14 Un total de 656 patients a été randomisé dans la phase double aveugle (437 patients dans le  
15 groupe tocilizumab SC et 219 patients dans le groupe placebo).

16  
17 Au total, 26 patients (6%) dans le groupe tocilizumab SC et 7 (3%) dans le groupe placebo ont  
18 arrêté prématurément le traitement. Les principaux motifs ont été le retrait du consentement (2%  
19 dans le groupe tocilizumab SC *versus* 1% dans le groupe placebo) et la survenue d'événements  
20 indésirables (2% dans le groupe tocilizumab SC *versus* 1% dans le groupe placebo).

21 A la semaine 24, 72 (16,5%) patients du groupe tocilizumab SC et 90 (41,1%) patients du groupe  
22 placebo ont reçu un traitement de secours par tocilizumab SC (x1/sem).

### 23 24 *Période d'étude en ouvert de 72 semaines*

25 Parmi les 437 patients ayant initialement reçu le traitement par tocilizumab SC (x1/2sem), 334 ont  
26 poursuivi le traitement au-delà de la semaine 24. Ils ont été à nouveau randomisés (ratio 1 :1) :

- 27 - 167 patients dans le groupe tocilizumab SC (x1/2sem) en stylo auto-injecteur (**groupe A1**),
- 28 - 167 patients dans le groupe tocilizumab SC (x1/2sem) en seringue pré-remplie (**groupe A2**).

29 Parmi les 219 patients ayant initialement reçu le traitement par placebo, 119 ont poursuivi le  
30 traitement au-delà de la semaine 24. Ils ont été à nouveau randomisés (ratio 1 :1) :

- 31 - 59 patients dans le groupe tocilizumab SC (x1/2sem) en stylo auto-injecteur (**groupe B1**),
- 32 - 60 patients dans le groupe tocilizumab SC (x1/2sem) en seringue pré-remplie (**groupe B2**).

33  
34 Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes (cf. tableau 4). L'âge  
35 moyen était de 52 ans, le poids moyen était de 70 kg et l'ancienneté moyenne de la PR de 11 ans.  
36 La PR était active à modérée avec un score DAS28 moyen entre 6,6 et 6,7 et un score HAQ-Di  
37 moyen de 1,6.

38 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse inadéquate aux anti-TNF était de 20,4% dans le  
39 groupe tocilizumab SC *versus* 21,6% dans le groupe placebo.

40  
41 **Tableau 4. Etude BREVACTA. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

	<b>Tocilizumab SC (x1/2sem) + DMARD N = 437</b>	<b>Placebo SC + DMARD N = 219</b>
<b>Caractéristiques démographiques à l'inclusion</b>		
Femmes, n (%)	375 (86%)	181 (83%)
Âge, moyenne en années (ET)	52 (11,5)	52 (11,7)
Min –Max	18 – 82	18 – 76
Poids, moyenne en kg (ET)	70 (16,6)	70 (15,8)

<sup>7</sup> Emery P. *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24 week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1516-1523.

<sup>8</sup> Jones G. *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.

<sup>9</sup> Smolen JS *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;37:987-97.

Min –Max	37 – 131	40 – 129
<b>Caractéristiques de la maladie à l'inclusion, moyenne (ET)</b>		
Durée de la PR, années	11,1 (8,2)	11,1 (8,4)
Score DAS28	6,7 (0,9)	6,6 (0,9)
NAD 68	28,0 (15,0)	27,4 (14,4)
NAG 66	17,5 (10,3)	17,6 (9,9)
Score HAQ-DI	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
EVA médecin	61,1 (17,0)	61,8 (17,4)
EVA patient	63,6 (22,1)	62,1 (20,8)
<b>Nombre moyen de DMARD reçus antérieurement, n (ET)</b>	<b>1,3 (0,70)</b>	<b>1,4 (0,75)</b>
<b>Traitement concomitant par corticoïdes oraux, n (%)</b>	<b>283 (65%)</b>	<b>124 (57%)</b>
Patient en échec à un anti-TNF, n(%)	89 (20%)	47 (22%)

1

## 2 Critère de jugement principal

3 A la semaine 24, le taux de réponse ACR20, ajusté sur la région géographique et le poids, a été  
4 supérieur dans le groupe tocilizumab SC x1/2sem (60,9%) *versus* le groupe placebo (31,5%) soit  
5 une différence absolue de 29,5% (IC95% [22 ; 37] ; p < 0,0001).

6

## 7 Critères de jugement secondaires

8 A la semaine 24, 22 critères secondaires ont été analysés. Une différence en faveur du groupe  
9 tocilizumab SC (x1/2sem) a été observée pour chacun d'entre eux.

10 Les principaux résultats à la semaine 24 ont été les suivants :

11 - taux de réponse ACR50 et ACR 70 supérieurs dans le groupe tocilizumab SC (39,8 % et 19,7%)  
12 *versus* le groupe placebo (12,3% et 5,0%) (p < 0,0001) ;

13 - la variation moyenne par rapport à l'inclusion du DAS28 a été supérieure dans le groupe  
14 tocilizumab SC (-3,1) *versus* le groupe placebo (-1,7) (p<0,0001) ;

15 - la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI a été supérieure dans le groupe  
16 tocilizumab SC (-0,4) *versus* le groupe placebo (-0,3) (p<0,005) ;

17 - la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score radiographique de Sharp modifié par Van  
18 der Heijde (mTSS) a été inférieure dans le groupe tocilizumab SC (0,62 ± 2,692) *versus* le groupe  
19 placebo (1,23 ± 2,816). La différence moyenne entre les deux groupes de traitement a été de -0,6  
20 point (p=0,0149).

21

## 22 08.2 Effets indésirables

### 23 8.2.1 Données issues des études cliniques

24 Au total dans ces deux études, 1465 patients ont été exposés au tocilizumab SC (557 à raison  
25 d'une injection une semaine sur deux et 908 à raison d'une injection par semaine).

26

#### 27 Etude SUMMACTA

28 Les données de tolérance correspondent aux données à la semaine 24 (période en aveugle) et à  
29 la semaine 49 (période d'extension ouverte).

30 La durée moyenne d'exposition a été de 0,42 année dans le groupe tocilizumab SC et de 0,46  
31 année dans le groupe tocilizumab IV.

32

33 A la semaine 24, pourcentages de patients dans le groupe tocilizumab SC *versus* tocilizumab IV  
34 ayant :

35 - eu au moins 1 événement indésirable (EI) : 76,2% *versus* 77,0%,

36 - arrêté prématurément le traitement pour EI : 4,8% *versus* 6,5%.

37 Les EI les plus fréquents, dans le groupe tocilizumab SC *versus* le groupe tocilizumab IV, ont été  
38 les suivants :

39 - infections : 36,0% *versus* 39,1% (principalement infections des voies aériennes supérieures et  
40 des voies urinaires),

41 - affections gastro-intestinales : 19,2% *versus* 18,5% (principalement nausées et diarrhée),

42 - augmentation du taux des transaminases hépatiques ALAT (18,7% *versus* 16,5%) et ASAT  
43 (13,5% *versus* 10,5%),

- 1 - affections musculo-squelettiques et systémiques : 15,4% dans chaque groupe (principalement  
2 arthralgie et douleur dorsale),  
3 - réaction au site d'injection : 14,9% *versus* 7,0% (principalement érythème, prurit et douleur),  
4 - réactions cutanées et prurit : 11,6% *versus* 13,0%,  
5 - réactions d'hypersensibilité : 7,0% *versus* 11,6%.

6 Le risque de survenue d'une dyslipidémie a été comparable entre le groupe tocilizumab SC et le  
7 groupe tocilizumab IV. L'augmentation moyenne du taux de cholestérol total par rapport à  
8 l'inclusion a été de 0,61–0,75 mmol/L dans le groupe tocilizumab SC et de 0,58–0,69 mmol/L dans  
9 le groupe tocilizumab IV.

10 L'immunogénicité était comparable entre les deux groupes de traitement avec 0,8% des patients  
11 de chaque groupe de traitement qui ont développé des anticorps anti-tocilizumab. La survenue de  
12 ces anticorps n'a pas eu d'impact sur l'efficacité. D'autre part, parmi les patients ayant eu une  
13 réaction d'hypersensibilité, aucun n'avait d'anticorps anti-tocilizumab.

14  
15 Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable grave (EIG) a été de 4,6%  
16 dans le groupe tocilizumab SC (n=33 EIG) *versus* 5,2% dans le groupe tocilizumab IV (n=41 EIG).

- 17 - 17 patients (2,7%) ont eu une neutropénie de grade 3<sup>10</sup> dans le groupe tocilizumab SC et 20  
18 (3,2%) dans le groupe tocilizumab IV,  
19 - 1 patient (0,2%) a eu une neutropénie de grade 4<sup>11</sup> dans le groupe tocilizumab SC et aucun dans  
20 le groupe tocilizumab IV,  
21 - 1 patient dans le groupe tocilizumab SC et 4 dans le groupe tocilizumab IV ont eu des  
22 saignements graves,  
23 - 1 patient dans le groupe tocilizumab SC a eu une diverticulite non compliquée,  
24 - 1 décès a été considéré comme étant relié au traitement par tocilizumab IV,  
25 - aucun cas de choc anaphylactique n'a été rapporté.

26  
27 Au cours de la phase d'extension (données à semaine 49 disponibles pour un nombre limité de  
28 patients), pourcentages de patients dans le groupe tocilizumab SC *versus* tocilizumab IV ayant :

- 29 - eu au moins 1 EI : 84% *versus* 80%,  
30 - eu au moins 1 EIG : 8% *versus* 7%, dont un cas de cancer de l'ovaire dans le groupe tocilizumab  
31 IV -> SC qui a été considéré comme relié au traitement de l'étude,  
32 - arrêté prématurément le traitement pour EI : 7% *versus* 8%.

### 33 **Etude BREVACTA**

34  
35 Les données de tolérance correspondent aux données à la semaine 24 (période en aveugle) et à  
36 la semaine 96 (période d'extension ouverte).

37  
38 A la semaine 24, la durée moyenne d'exposition au tocilizumab SC a été de 0,39 année.

39 Le pourcentage de patients dans le groupe tocilizumab SC *versus* placebo (% de patients) ayant :

- 40 - eu au moins un EI : 62,7% *versus* 57,8%,  
41 - arrêté prématurément le traitement pour EI : 2,1% *versus* 1,4%.

42 Les EI les plus fréquents, dans le groupe tocilizumab SC *versus* le groupe placebo, ont été les  
43 suivants :

- 44 - infections : 30,0% *versus* 28,0% (voies aériennes supérieures, voies urinaires et rhinopharyngite)  
45 - augmentation du taux d'ALAT (13,3% *versus* 5,0%) et d'ASAT (8,2% *versus* 3,7%)  
46 - affections gastro-intestinales : 11,9% *versus* 10,1% (principalement des nausées)  
47 - affections musculo-squelettiques et systémiques : 8,7% *versus* 12,4% (principalement arthralgie  
48 et poussées de polyarthrite rhumatoïde).  
49 - réaction au site d'injection : 7,1% *versus* 4,1% (principalement érythème, douleur et hématome)  
50 - réaction d'hypersensibilité : 4,3% *versus* 3,7%.

51 Le risque de survenue d'une dyslipidémie a été supérieur dans le groupe tocilizumab SC par  
52 rapport au groupe placebo. L'augmentation moyenne du taux de cholestérol total entre la semaine

---

<sup>10</sup> Neutropénie de grade 3 : 500 < taux de neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>

<sup>11</sup> Neutropénie de grade 4 : taux de neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup>

1 4 et la semaine 24 a été de 0,15–0,89 mmol/L dans le groupe tocilizumab SC et de 0,02–0,81  
2 mmol/L dans le groupe placebo.  
3  
4 Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EIG a été de 4,6% dans le groupe tocilizumab SC  
5 (n=25 EIG) *versus* 3,7% dans le groupe placebo (n=12 EIG).  
6 - 15 patients (3,5%) ont eu une neutropénie de grade 3 et 1 (0,2%) de grade 4 dans le groupe  
7 tocilizumab SC et aucun dans le groupe placebo.  
8 - 1 patient du groupe tocilizumab SC a eu un infarctus du myocarde considéré comme étant relié  
9 au traitement,  
10 - 3 décès ont été considérés comme étant liés au traitement par tocilizumab SC,  
11 - aucun cas de choc anaphylactique ni de diverticulite n'a été rapporté.  
12

### 13 **8.2.2 Données issues du PSUR**

14 Le nombre de patients traités au Japon entre avril et octobre 2013 a été de 1595 patients. Les  
15 données du PSUR commun à toutes les indications et voies d'administration du tocilizumab,  
16 couvrant la période du 10 avril au 10 octobre 2013, ne sont pas de nature à modifier le profil de  
17 tolérance du tocilizumab SC observé au cours des études de phase III.  
18

### 19 **8.2.3 Données issues du PGR**

20 Un plan de gestion des risques commun à toutes les indications et voies d'administration du  
21 tocilizumab a été mis en place. Il prévoit notamment le suivi des risques identifiés importants :  
22 infections graves, complication de diverticulite, réactions graves d'hypersensibilité et neutropénie.  
23  
24

## 1 **08.3** Résumé & discussion

2 L'efficacité et la tolérance de la forme sous-cutanée du tocilizumab (ROACTEMRA 162 mg  
3 solution injectable une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines) dans le traitement de la  
4 PR en échec à un traitement de fond conventionnel ou à un ou plusieurs anti-TNF<sup>12</sup> ont  
5 principalement été évaluées dans :

6 - une étude de non-infériorité *versus* la forme IV (étude SUMMACTA) chez 1 262 patients (âge  
7 moyen de 53 ans, ancienneté moyenne de la PR de 9 ans, score DAS28 moyen de 6,7 et score  
8 HAQ-Di moyen de 1,7). A la semaine 24, le taux de réponse ACR20 a été non-inférieur dans le  
9 groupe tocilizumab SC (69,4%) *versus* le groupe tocilizumab IV (73,4%) ; différence de -4 (IC95%  
10 [-9,2 ; 1,2]). L'analyse ITT a confirmé ces résultats. A noter que le seuil de non-infériorité retenu a  
11 été basé sur l'hypothèse d'une perte d'efficacité maximale consentie par rapport à la voie IV de  
12 35% en termes de réponse ACR20 en d'autres termes le maintien de 65% de l'efficacité de la  
13 forme IV par rapport au placebo.

14  
15 - une étude de supériorité *versus* placebo (étude BREVACTA) chez 656 patients (âge moyen de  
16 52 ans, ancienneté moyenne de la PR de 11 ans, score DAS28 moyen entre 6,6 et 6,7 et un score  
17 HAQ-Di moyen de 1,6). Dans cette étude le tocilizumab était administré une semaine sur deux,  
18 posologie recommandée en cas d'anomalies biologiques.

19 A la semaine 24, le taux de réponse ACR20 dans le groupe tocilizumab SC (60,9%) a été  
20 supérieur à celui observé dans le groupe placebo (31,5%) soit une différence absolue de 29,5  
21 (IC95% [22 ; 37] ; p <0,0001).

22 A la semaine 24, une réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été  
23 observée avec le tocilizumab SC (différence moyenne entre les deux groupes de traitement du  
24 score mTSS évalué comme critère secondaire par rapport à l'inclusion de -0,6 points, p = 0,0149).

25  
26 L'analyse des données de tolérance du tocilizumab par voie sous-cutanée n'a pas fait apparaître  
27 de nouveau signal de tolérance. Les événements indésirables observés sont cohérents avec ceux  
28 observés avec la voie IV.

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

33

## 34 **08.4** Programme d'études

35 Deux études dans la polyarthrite rhumatoïde sont en cours : l'étude BREVACTA (NA25220) et  
36 l'étude MRA229JP (étude japonaise *versus* tocilizumab IV).

37 Des études sont actuellement en cours en vue de l'extension d'indication du ROACTEMRA SC  
38 dans l'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire, l'arthrite juvénile idiopathique systémique, la  
39 sclérodermie et la maladie de Horton.

40

## 41 **08.5** Place dans la stratégie thérapeutique

42 ROACTEMRA en voie SC a la même place que ROACTEMRA en voie IV, à savoir, dans la  
43 polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère en échec (réponse inadéquate ou intolérance) à  
44 un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF. Il  
45 peut être utilisé en monothérapie et en association au méthotrexate.

46

---

<sup>12</sup> Dans l'étude SUMMACTA, 22,5% des patients du groupe tocilizumab SC avaient eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF *versus* 21,6% dans le groupe tocilizumab IV. Dans l'étude BREVACTA, 20,4% des patients du groupe tocilizumab SC avaient eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF *versus* 21,6% dans le groupe placebo.

## 1 08.6 Population cible

2 Selon le libellé de son indication AMM, la population cible de ROACTEMRA sous-cutanée est  
3 constituée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse  
4 inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond classiques et par ceux qui  
5 sont en échec d'un ou plusieurs anti-TNF.

6 Les patients susceptibles d'être traités par ROACTEMRA en monothérapie constituent une sous-  
7 population de la population cible totale.

### 8 Sous-population de patients en échec aux traitements de fond classiques incluant le méthotrexate

9 Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux<sup>13</sup>), la prévalence de la polyarthrite  
10 rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18  
11 ans. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2013 (50 980 000), la population  
12 atteinte de PR en France peut être estimée à 158 000 patients. Compte tenu de l'ancienneté de la  
13 donnée épidémiologique source, cette estimation est vraisemblablement sous-estimée si l'on  
14 considère le nombre actuel de patients pris en charge dans le cadre d'une ALD pour PR grave  
15 évolutive.  
16

17  
18 La population prévalente peut être mieux approchée à partir des données plus récentes de la  
19 CNAMTS relatives au nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive qui dénombrent 189  
20 148 personnes prises en charge en 2011<sup>14</sup>. Une augmentation de 6,9% a été observée de 2008 à  
21 2009, entre 2009 et 2010 elle a été de 5,2% et de 2010 à 2011 elle a été de 4,8%. En supposant  
22 que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de 6% par an,  
23 le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive serait d'environ 200 497 en 2012 et 212  
24 527 en 2013.

25  
26 Sur ces bases, en considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population  
27 française, on pourrait estimer à 241 000 le nombre de personnes atteints de PR grave évolutive en  
28 France en 2013.

29  
30 Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.  
31 Environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert), soit  
32 une population comprise entre 19 500 et 26 000 patients.  
33

34 En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut  
35 estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et  
36 susceptible d'être traitée par ROACTEMRA est au maximum comprise entre 19 500 et 26 000  
37 patients.  
38

### 39 Sous-population de patients en échec aux anti-TNF

40 En partant des données précédentes, la population de patients ayant une PR en échec à au moins  
41 un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par anti-TNF peut être estimée entre  
42 19 500 et 26 000 patients.

43 Selon les experts, 30% des patients traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une  
44 intolérance à ces traitements, soit environ 6 000 à 8 000 patients.  
45

46 Chez ces patients, les options thérapeutiques sont le recours à un deuxième anti-TNF ou à une  
47 biothérapie ne ciblant pas le TNF par abatacept, rituximab ou tocilizumab. On ne dispose pas de  
48 données permettant d'estimer la proportion de patients susceptibles de tirer bénéfice d'un  
49 traitement par tocilizumab à ce stade de la maladie. A noter que les patients ayant reçu du  
50 tocilizumab en 2<sup>ème</sup> intention ne peuvent plus le recevoir en 3<sup>ème</sup> intention.

---

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

<sup>14</sup> Site ameli

1 La population de patients en échec aux anti-TNF et susceptible d'être traitée par tocilizumab est  
2 donc comprise entre 6 000 et 8 000 patients.

3

#### 4 **Conclusion**

5 **Sur la base de ces données, la population cible totale de ROACTEMRA SC est du même**  
6 **ordre que celle de la forme IV qui est estimée entre :**

7 • **19 500 à 26 000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement**  
8 **antérieur par un DMARD, y compris le MTX ;**

9 • **6 000 à 8 000 pour les patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux**  
10 **traitements de fond dont au moins un anti-TNF.**

11 **Il est à noter que la population cible de ROACTEMRA SC en monothérapie est incluse dans**  
12 **la population cible totale de ROACTEMRA SC.**

13

## 14 **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

15

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

17

### 18 **09.1 Service Médical Rendu :**

19 **► La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique grave et invalidante.**

20 **► Cette spécialité est un médicament de fond.**

21 **► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.**

22 **► Il existe des alternatives thérapeutiques.**

#### 23 Intérêt de santé publique

24 Le poids de la PR sur la santé publique est important. Celui de la sous-population  
25 susceptible de bénéficier du traitement est modéré. Malgré l'existence d'alternatives dans la  
26 prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, il existe encore un besoin thérapeutique.  
27 Toutefois, ce besoin ne constitue pas un besoin de santé publique.

28 Compte tenu des résultats des études démontrant sa non-infériorité par rapport à la  
29 présentation intraveineuse, il n'est pas attendu de ROACTEMRA par voie sous-cutanée un  
30 impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact de cette nouvelle présentation sur la qualité  
31 de vie des patients n'a pas été évalué.

32 La mise à disposition de la forme à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur  
33 l'organisation du système de soins en permettant la prise en charge en ville de certains  
34 patients préalablement traités à l'hôpital. Toutefois, cet impact est difficile à évaluer à ce  
35 stade.

36 En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu  
37 d'impact sur la santé publique de la spécialité ROACTEMRA en administration sous-cutanée  
38 dans cette indication.

39

40

41 **Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la**  
42 **spécialité ROACTEMRA 162 mg sous-cutanée est important dans l'indication de l'AMM.**

43



1 **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu :**

2 La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la  
3 formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie  
4 sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à  
5 ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).

6

7 **09.3 Recommandations de la Commission :**

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

11

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

13

14 **► Conditionnement**

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

17

18 **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

19 La Commission recommande l'attribution du statut de médicament d'exception à ROACTEMRA  
20 SC.