

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actemra® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de tocilizumab\*.

Chaque flacon contient 80 mg de tocilizumab\* dans 4 ml (20 mg/ml).

Chaque flacon contient 200 mg de tocilizumab\* dans 10 ml (20 mg/ml).

Chaque flacon contient 400 mg de tocilizumab\* dans 20 ml (20 mg/ml).

\* anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant.

#### Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 80 mg contient 0,10 mmol (2,21 mg) de sodium.

Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium.

Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de forme modérée à sévère chez les patients adultes n'ayant pas présenté une réponse suffisante au traitement par DMARD (Disease modifying anti rheumatic drugs) ou par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Actemra peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec du méthotrexate (MTX) et/ou d'autres DMARD usuels.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Remarques générales

##### *Forme intraveineuse (i.v.)*

La forme i.v. d'Actemra n'est pas destinée à être administrée par voie sous-cutanée.

Le traitement par Actemra doit être initié et effectué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (voir «Mises en garde et précautions»).

Actemra doit être dilué par du personnel médical qualifié, sous conditions d'asepsie stricte, dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9% (w/v) (voir «Remarques particulières», «Remarques concernant la manipulation»).

La durée recommandée de la perfusion i.v. est d'une heure.

##### **Adultes (polyarthrite rhumatoïde) [formes i.v. et s.c.]**

Chez les adultes atteints de PR, Actemra peut être administré sous forme de perfusion i.v. ou d'injection s.c.

### *Posologie intraveineuse*

La dose d'Actemra recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel et est administrée une fois toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse d'une heure.

Les patients d'un poids supérieur à 100 kilogrammes (kg) ne doivent pas recevoir plus de 800 mg par dose isolée.

### **Artérite à cellules géantes (ACG) [seulement forme galénique s.c.]**

Avant de débiter le traitement par Actemra, tous les patients doivent avoir préalablement commencé un traitement stéroïdien et la dose doit avoir été réduite en dessous de 60 mg d'équivalent prednisone. Un traitement «de novo» par Actemra, débuté en même temps qu'un traitement stéroïdien, n'a pas été évalué. Il faut également prendre en compte le fait qu'aucun effet d'Actemra sur les manifestations oculaires d'une ACG n'a été démontré à ce jour et que les patients présentant des manifestations oculaires doivent être traités par des stéroïdes selon l'avis du médecin et les directives en vigueur.

#### Patients présentant une ACG débutante

*Posologie chez les patients présentant une première manifestation de l'ACG:*

- 162 mg par voie s.c. **toutes les 2 semaines**, en association avec un cycle de glucocorticoïdes à dose dégressive

#### Patients présentant une ACG récidivante

*Posologie chez les patients présentant une ACG récidivante:*

- 162 mg par voie s.c. **1x par semaine**, en association avec un cycle de glucocorticoïdes à dose dégressive

#### Poursuite du traitement chez tous les patients

Après la fin du cycle de glucocorticoïdes, Actemra peut être poursuivi en monothérapie pendant une durée totale maximale de 52 semaines.

Chez les patients développant une récurrence de l'ACG au cours du traitement par Actemra, le médecin traitant devrait envisager de recommencer le traitement glucocorticoïde associé (si celui-ci a déjà été arrêté) et/ou d'en augmenter la dose, selon l'appréciation du médecin/les directives thérapeutiques.

### **Enfants et adolescents: 2 à 18 ans (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)) [forme i.v. et s.c.]**

Chez les patients atteints d'AJIp, Actemra est administré sous forme de perfusions i.v. ou en injection s.c. La dose ne doit être modifiée qu'en cas de variation correspondante du poids corporel du patient au cours du temps. Le tocilizumab peut être administré seul ou en association avec du méthotrexate.

#### *Posologie intraveineuse*

La dose recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les quatre semaines (perfusion intraveineuse pendant 1 heure).

Chez les patients de moins de 30 kg qui n'ont pas répondu, après 8 semaines, à la dose standard recommandée de 8 mg/kg, la dose peut être augmentée à 10 mg/kg.

Il n'existe que des données limitées concernant les enfants de moins de 5 ans.

*Posologie sous-cutanée (voir «la mise en garde concernant l'utilisation sous-cutanée d'Actemra chez les enfants atteints d'AJIp»)*

La dose recommandée est de 162 mg:

- une fois toutes les trois semaines chez les patients dont le poids corporel est < 30 kg
- une fois toutes les deux semaines chez les patients dont le poids corporel est ≥ 30 kg.

### **Enfants et adolescents: de 2 à 18 ans [forme i.v.] et de 1 à 18 ans [forme s.c.] (arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs))**

Chez les patients atteints d'AJIs, Actemra est administré sous forme de perfusions i.v. ou en injection s.c. Une modification de la dose ne doit reposer que sur une variation constante du poids corporel du patient au cours du temps. Le tocilizumab peut être administré seul ou en association avec du MTX.

#### *Schéma posologique intraveineux*

La dose recommandée de tocilizumab i.v. chez les patients atteints d'AJIs est de:

- 12 mg/kg chez les patients de moins de 30 kg de poids corporel
- 8 mg/kg pour les patients  $\geq 30$  kg de poids corporel

une fois toutes les deux semaines (perfusion intraveineuse pendant une heure).

*Schéma posologique sous-cutané*

La dose recommandée de tocilizumab s.c. chez les patients atteints d'AJIs est de:

- 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients dont le poids est inférieur à 30 kg et au minimum de 10 kg
- 162 mg une fois toutes les semaines chez les patients dont le poids est  $\geq 30$  kg.

**Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (patients adultes et patients pédiatriques) [uniquement forme i.v.]**

La dose recommandée pour le traitement d'un SRC par perfusion intraveineuse sur 60 minutes est de 8 mg/kg chez les patients d'un poids de 30 kg ou plus et de 12 mg/kg chez ceux pesant moins de 30 kg. Actemra peut être administré seul ou associé à des corticostéroïdes. Si aucune amélioration clinique des signes et des symptômes du SRC n'apparaît après la première administration, il peut être administré jusqu'à 3 doses supplémentaires d'Actemra. Un intervalle d'au moins 8 heures doit être respecté entre chaque dose. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 800 mg par perfusion chez les patients atteints d'un SRC. Les patients atteints d'un SRC de formes sévères ou menaçant le pronostic vital, présentent fréquemment des cytopénies ou une élévation des ALAT ou ASAT en rapport avec le cancer sous-jacent, avant même la déplétion lymphocytaire induite par la chimiothérapie ou le SRC.

**Instructions spéciales pour la posologie**

**Patients présentant des troubles de la fonction hépatique**

Actemra n'a pas été étudié chez les patients avec insuffisance hépatique.

**Patients présentant des troubles de la fonction rénal**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Actemra n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

*Patients âgés ( $\geq 65$  ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

*Enfants et adolescents*

La sécurité et l'efficacité d'Actemra n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 2 ans atteints d'AJIp. La sécurité et l'efficacité d'Actemra i.v. n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 2 ans atteints d'AJIs et celles d'Actemra s.c. n'ont pas non plus été étudiées chez les patients de moins de 1 an atteints d'AJIs. Actemra n'a pas été étudié chez les enfants et chez les adolescents souffrant d'autres affections articulaires que l'AJIp ou l'AJIs.

*Patients avec transaminases augmentées*

Des modifications des résultats des examens biologiques nécessitant un ajustement posologique sont fréquemment observées sous Actemra:

Chez les patients dont les transaminases sont augmentées (ALAT ou ASAT supérieures à  $1,5 \times$  ULN), le traitement par Actemra ne doit être instauré qu'avec la plus grande prudence. Actemra ne doit pas être administré aux patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT  $> 5 \times$  ULN.

En cas de PR, d'ACG, d'AJIp et d'AJIs les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines.

En cas d'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT  $> 1$  à  $3 \times$  ULN, il est recommandé de procéder à un ajustement de la dose des DMARD, tels que MTX, léflunomide ou sulfasalazine, administrés en même temps qu'Actemra.

*Patients traités par Actemra par voie intraveineuse:*

En cas d'augmentation supérieure à  $1$  à  $3 \times$  ULN, persistante malgré ces mesures, un ajustement de la dose d'Actemra doit être entrepris afin d'obtenir la normalisation des taux d'ALAT/ASAT (réduction de la dose

d'Actemra à 4 mg/kg ou interruption du traitement jusqu'à normalisation des taux d'ALAT/ASAT, puis reprise du traitement à raison de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, si cela est possible du point de vue clinique).

*Patients avec neutrophiles ou thrombocytes abaissés:*

#### *PR/ACG*

Le traitement est déconseillé chez les patients présentant un nombre absolu de neutrophiles  $<0,5 \times 10^9/l$  ou un nombre de thrombocytes  $<50 \times 10^9/l$  ou il convient d'interrompre le traitement par Actemra.

La numération des neutrophiles et des thrombocytes doit être contrôlée 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis aussi souvent que le médecin traitant le juge utile.

#### Neutrophiles

Lorsque le nombre de neutrophiles devient inférieur à  $1 \times 10^9/l$ , mais reste supérieur à  $0,5 \times 10^9/l$ , le traitement doit être interrompu.

*Ajustement de la dose d'Actemra i.v.*

Dès que le nombre de neutrophiles redevient supérieur à  $1 \times 10^9/l$ , le traitement par Actemra peut être repris à la dose réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel est recommandé si cela est possible du point de vue clinique.

*Ajustement de la dose d'Actemra s.c.*

Lorsque le nombre de neutrophiles devient inférieur à  $1 \times 10^9/l$ , mais reste supérieur à  $0,5 \times 10^9/l$ , le traitement doit être interrompu. Dès que le nombre de neutrophiles redevient supérieur à  $1 \times 10^9/l$ , le traitement peut être repris au rythme d'une injection toutes les deux semaines, avec augmentation à une injection par semaine si cela est possible du point de vue clinique.

#### Thrombocytes

Lorsque le nombre de thrombocytes devient inférieur à  $100 \times 10^9/l$ , mais reste supérieur à  $50 \times 10^9/l$ , le traitement doit être interrompu.

*Ajustement de la dose d'Actemra i.v.*

Dès que le nombre de thrombocytes redevient supérieur à  $100 \times 10^9/l$ , le traitement par Actemra peut être repris à la dose réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel est recommandé si cela est possible du point de vue clinique.

#### *AJIp/AJIs*

Le traitement est déconseillé chez les patients présentant un nombre absolu de neutrophiles  $<0,5 \times 10^9/l$  ou un nombre de thrombocytes  $<50 \times 10^9/l$  ou il convient d'interrompre le traitement par Actemra. La décision d'interrompre le traitement par Actemra chez les patients atteints d'AJIp/AJIs en raison d'anomalies dans les analyses de laboratoire doit être prise sur la base de l'examen médical réalisé chez chaque patient.

Chez les patients atteints d'AJIp ou d'AJIs, les granulocytes neutrophiles doivent être contrôlés au moment de la deuxième administration, puis selon l'appréciation du médecin traitant.

#### Neutrophiles

*Ajustement des doses d'Actemra i.v. et s.c.*

Lorsque le nombre de neutrophiles devient inférieur à  $1 \times 10^9/l$ , mais reste supérieur à  $0,5 \times 10^9/l$ , le traitement doit être interrompu. Dès que le nombre de neutrophiles redevient supérieur à  $1 \times 10^9/l$ , le traitement par Actemra peut être repris.

#### Thrombocytes

Lorsque le nombre de thrombocytes devient inférieur à  $100 \times 10^9/l$ , mais reste supérieur à  $50 \times 10^9/l$ , le traitement doit être interrompu.

La dose de MTX administrée simultanément doit également être ajustée.

*Ajustement des doses d'Actemra i.v. et s.c.*

Dès que le nombre de thrombocytes redevient supérieur à  $100 \times 10^9/l$ , le traitement par Actemra peut être repris.

### **4.3 Contre-indications**

Actemra est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition de la préparation.

Combinaison avec les inhibiteurs du TNF-alfa simultanément ou jusqu'à 1 mois après traitement par des anticorps anti-TNF.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Infections**

Des infections sévères et dans certains cas fatales ont été observées chez des patients ayant reçu des substances immunosuppressives, dont le tocilizumab.

Actemra ne devrait pas être administré à des patients présentant une infection active. Chez les patients avec infections récidivantes ou chez ceux qui souffrent d'une maladie favorisant la survenue d'infections (par exemple diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle), la prudence est de mise lors du traitement.

Chez les patients traités par des immunosuppresseurs tels qu'Actemra en raison d'une RA modérée à sévère, d'une AAIp, d'une AJIs ou d'une ACG il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance afin de détecter à temps une infection grave, car les signes et les symptômes d'une inflammation aiguë peuvent être atténués suite à la suppression des réactifs de phase aiguë. Lors de l'examen d'un patient chez qui l'on suspecte une infection, il faut penser aux effets de l'inhibition de l'IL-6 sur la protéine C réactive (CRP) et les neutrophiles. L'inhibition de l'IL-6 peut atténuer la réponse à l'infection en termes de concentration de CRP et de nombre de neutrophiles.

Les patients (y compris les jeunes enfants qui peuvent être moins capables de faire part de leurs symptômes) et les parents/tuteurs des mineurs doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement un professionnel de la santé en cas de survenue de quelconques symptômes suggérant une infection, afin d'assurer une évaluation rapide et un traitement approprié.

#### **Immunosuppression**

La réponse immunitaire humorale peut être perturbée sous traitement par Actemra.

#### **Complications d'une diverticulite**

Chez les adultes traités par Actemra, des cas de perforation diverticulaire ont été rapportés en tant que complications d'une diverticulite. Le tocilizumab doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant un ulcère gastro-intestinal ou une diverticulite ou des antécédents correspondants. Si des douleurs abdominales aiguës surviennent, les patients doivent être évalués sans délai afin qu'une perforation gastro-intestinale puisse être identifiée à temps.

#### **Tuberculose**

Comme cela est également recommandé avec d'autres traitements biologiques, tous les patients devraient faire l'objet d'un examen visant à rechercher la présence d'une infection latente par la tuberculose avant toute instauration d'un traitement par Actemra. Les patients avec tuberculose latente devraient recevoir un traitement antimycobactérien standard avant l'instauration d'un traitement par Actemra.

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Après la mise sur le marché, des événements de type hypersensibilité sévère et anaphylaxie sont survenus, dont certains d'issue fatale. Ces cas ont été observés chez des patients ayant reçu différentes doses d'Actemra, avec ou sans traitements concomitants contre l'arthrite, prémédication ou antécédents de réaction d'hypersensibilité. Ces événements sont en partie survenus dès la première perfusion d'Actemra.

Les réactions anaphylactiques peuvent notamment se manifester par des symptômes circulatoires, une obstruction bronchique, un angio-œdème (éventuellement des voies respiratoires) et des symptômes abdominaux ou cutanés (urticaire, érythème, prurit). Avant d'administrer Actemra, il convient de demander aux patients s'ils ont eu de tels symptômes ou d'autres effets indésirables lors de perfusions antérieures et comment ils ont supporté ceux-ci. En outre, il faut s'assurer de disposer des moyens appropriés et du personnel nécessaire pour traiter en urgence une réaction anaphylactique. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après la perfusion. En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions

d'hypersensibilité sévères, arrêter immédiatement et définitivement l'administration du tocilizumab et instaurer un traitement approprié (autre positionnement, oxygène et substitution volumique, adrénaline IM généralement à une dose de 0,3 mg à répéter évent, puis autres médicaments tels que des antihistaminiques et des glucocorticoïdes).

Si on envisage une application sous-cutanée du médicament sans supervision médicale, les patients doivent avant l'instauration du traitement être informés des symptômes possibles d'une réaction d'hypersensibilité. A cette fin, Roche met à disposition du personnel médical et des patients une série de brochures de formation et d'information (passeport-patient, brochure pour les patients et brochure pour les médecins). En cas de réaction d'hypersensibilité, les patients doivent immédiatement informer leur médecin et, le cas échéant, le consulter en urgence.

### **Hépatotoxicité**

Une augmentation des transaminases peut survenir pendant le traitement par Actemra, notamment en cas d'administration conjointe avec du MTX. Pour cette raison, la prudence est de rigueur lors du traitement par Actemra chez les patients présentant une hépatopathie active ou une insuffisance hépatique.

Une augmentation légère à modérée, transitoire et parfois répétée, des transaminases (ALAT ou ASAT) a été observée sous traitement par Actemra (voir «Effets indésirables»). La fréquence de cette augmentation des transaminases a été plus élevée lors de l'utilisation de médicaments connus pour être hépatotoxiques (p. ex. méthotrexate (MTX)) en association avec le tocilizumab.

Lors de l'utilisation d'Actemra des atteintes hépatiques graves induites par les médicaments, incluant une défaillance hépatique aiguë, une hépatite et un ictère, ont été observées (voir «Effets indésirables»). Des atteintes hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines et jusqu'à plus de 5 ans après le début de l'utilisation d'Actemra. Des cas de défaillance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique sont connus.

Les recommandations relatives à l'ajustement posologique, y compris l'interruption d'Actemra, chez les patients avec transaminases augmentées sont indiquées au chapitre «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie».

### **Réactivation d'une hépatite B**

De rares cas de réactivation d'une hépatite B ont été observés lors de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde. A ce jour, il n'existe pas de données permettant d'exclure avec certitude la possibilité d'une réactivation d'une hépatite chez les patients sous traitement par Actemra.

### **Vaccinations préventives**

Les vaccins vivants de même que les vaccins atténués ne devraient pas être administrés en même temps qu'Actemra, car on ne dispose d'aucune donnée clinique sur la sécurité de telles associations.

Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection à des patients traités par Actemra à partir de personnes ayant reçu un vaccin vivant. De même, on ne dispose d'aucunes données sûres concernant la virémie ou les effets sur les réactions vaccinales après vaccination active. La formation d'anticorps en réaction à une vaccination préventive peut être perturbée.

Une étude clinique réalisée chez 91 patients a montré que la réponse immunitaire à 12 antigènes pneumococciques après vaccination par Pneumovax-23 était diminuée chez les patients sous Actemra et méthotrexate par rapport au groupe témoin de patients sous méthotrexate seulement. Dans ces deux groupes, la proportion de patients avec augmentation du titre d'anticorps contre l'anatoxine tétanique se situait à env. 40% et était donc inférieure à la proportion de répondeurs observée dans une population vaccinée en bonne santé. C'est pourquoi les vaccinations par des antigènes pneumococciques et tétaniques doivent être réalisées avant le début d'un traitement par Actemra.

Il est recommandé, chez tous les patients, en particulier chez les patients pédiatriques ou âgés, de mettre à jour toutes les vaccinations conformément aux directives de vaccination, et ce si possible avant le début du traitement par Actemra. L'intervalle temporel entre un vaccin vivant et l'instauration d'un traitement par Actemra doit correspondre aux directives actuelles de vaccination relatives aux principes actifs immunosuppresseurs.

### **Influence sur le diagnostic sérologique des infections**

Il n'est pas possible d'exclure un éventuel retentissement du traitement par Actemra sur le diagnostic sérologique d'infections spécifiques, car aucune investigation sur cette question n'a été entreprise.

## **Effets sur la numération/formule sanguine**

Des cas de diminution du nombre de neutrophiles et de thrombocytes ont été observés sous traitement par Actemra (voir «Effets indésirables»).

Chez les patients présentant un faible nombre de granulocytes neutrophiles ou de thrombocytes (c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles inférieur à  $2 \times 10^9/l$  resp. un nombre de thrombocytes inférieur à  $100 \times 10^9/l$ ), le traitement par Actemra doit être instauré avec prudence.

Les recommandations relatives à l'ajustement posologique chez les patients avec neutrophiles ou thrombocytes abaissés sont indiquées au chapitre «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie».

## **Affections malignes**

Le risque de survenue d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'incidence des affections malignes après administration d'Actemra, bien que ces données ne suggèrent pas que le risque soit augmenté. Les résultats des études sur la sécurité d'emploi au long cours ne sont pas encore disponibles.

## **Risques cardiovasculaires**

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent un risque de maladies cardiovasculaires augmenté. C'est notamment le cas des patients avec facteurs de risque tels qu'hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète sucré chez lesquels une surveillance étroite (ECG, mesure de la pression sanguine) est indispensable.

## **Activation du système du complément**

Il n'est pas possible d'exclure une éventuelle activation du système du complément sous traitement par Actemra. Les données précliniques et cliniques actuellement disponibles ne fournissent aucun indice suggérant que ce serait le cas.

## **Paramètres du métabolisme des lipides**

Des élévations des paramètres du métabolisme des lipides comme p.ex. le cholestérol total, les triglycérides et/ou les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont été observées (voir «Effets indésirables»).

Une détermination des paramètres du métabolisme des lipides doit être effectuée chez les patients traités par Actemra 4 à 8 semaines après le début du traitement par Actemra. Les patients doivent être traités d'après les directives cliniques locales pour le traitement de l'hyperlipidémie.

## **Affections démyélinisantes**

Le médecin doit être attentif aux symptômes qui pourraient éventuellement suggérer l'apparition nouvelle d'une maladie démyélinisante du SNC. En effet, le potentiel du tocilizumab à induire une démyélinisation du système nerveux central est inconnu à l'heure actuelle.

## **Syndrome d'activation macrophagique (SAM)**

Le SAM est une affection grave, engageant le pronostic vital, susceptible de se développer chez des patients souffrant d'AJI. Actemra n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les patients pendant un épisode de SAM.

## **Administration sous-cutanée chez les enfants atteints d'AJIp**

Lors de l'administration sous-cutanée d'Actemra dans le cadre d'une étude exploratoire de phase 1b, menée auprès de 52 enfants atteints d'AJIp, l'incidence des neutropénies et des anticorps neutralisants a été plus élevée que lors de l'administration intraveineuse d'Actemra dans le cadre d'une étude de phase 3 menée auprès d'enfants atteints d'AJIp.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Interactions pharmacocinétiques**

L'administration concomitante d'autres médicaments antirhumatologiques – MTX, chloroquine et ses dérivés (antimalariens), d'immunosuppresseurs (azathioprine, léflunomide), de corticostéroïdes (prednisone et ses dérivés), d'acide folique et ses dérivés, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, ibuprofène, naproxène, méloxicam), d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib) – ou d'analgésiques (paracétamol, tramadol, codéine et ses dérivés) n'influence pas la pharmacocinétique du tocilizumab chez les patients atteints

de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticostéroïdes n'a été observé sur l'exposition à Actemra.

L'administration simultanée d'une dose unique de 10 mg d'Actemra par kg sur un fond de 10-25 mg de MTX une fois par semaine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

### **Études in vitro**

Les études in vitro conduites avec des hépatocytes humains ont montré que l'IL-6 induit une diminution de l'expression des enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab normalise l'expression de ces enzymes.

### **Inhibiteurs enzymatiques**

L'expression des enzymes CYP450 hépatiques est réprimée par les cytokines qui stimulent les inflammations chroniques, comme p.ex. l'IL-6. Pour cette raison, l'expression des CYP450 peut être modifiée lorsqu'une inhibition des cytokines est déclenchée par le tocilizumab.

Les concentrations de simvastatine, qui est métabolisée par le CYP3A4, étaient diminuées de 57% une semaine après une dose unique de tocilizumab. Pour cette raison, les patients qui prennent des médicaments dont la posologie est ajustée individuellement et qui sont métabolisés par le CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (p.ex. l'atorvastatine, les bloqueurs des canaux calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine et les benzodiazépines) doivent être contrôlés au début et à la fin d'un traitement par le tocilizumab et la posologie de ces autres substances doit être ajustée si nécessaire. Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination du tocilizumab, son effet sur l'activité des enzymes CYP450 peut persister pendant plusieurs semaines après la fin du traitement.

### **Autres interactions**

L'association d'Actemra et d'autres médicaments produits par génie génétique tels que, par exemple, des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'a pas été étudiée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'Actemra chez les femmes enceintes.

Une étude menée sur des singes n'a pas révélé de potentiel tératogène mais a cependant mis en évidence un nombre accru d'avortements spontanés/de décès embryo-fœtaux avec des doses élevées.

Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Actemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin traitant considère qu'il est absolument indispensable d'y avoir recours.

### **Allaitement**

Chez la souris, l'excrétion d'un anticorps succédané du tocilizumab dans le lait maternel a pu être démontrée (voir «Données précliniques»). On ne sait pas si Actemra passe dans le lait maternel; il convient donc d'interrompre l'allaitement si on considère indispensable l'utilisation du médicament.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude concernant l'aptitude à la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines n'a été entreprise. Aucun indice ne suggère toutefois que le traitement par Actemra puisse affecter l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Le profil de sécurité figurant dans ce paragraphe est établi sur la base de 4510 patients traités par le tocilizumab dans le cadre d'études cliniques; la plupart de ces patients ont participé à des études portant sur la PR (n=4009), tandis que les données restantes proviennent d'études portant sur l'AJIp (n=240), l'AJIs (n=112) et l'ACG (n=149). Le profil de sécurité du tocilizumab demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

Les effets indésirables sont répertoriés en fonction de leur importance clinique pour les patients et listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet

indésirable repose sur la convention suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ); fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); occasionnels ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rares ( $\geq 1/10'000$  à  $< 1/1000$ ); très rares ( $< 1/10'000$ ); fréquence inconnue (ne peut pas être déterminée sur la base de l'expérience post-marketing).

Effets indésirables, études cliniques et expérience post-commercialisation.

#### *Affections du système immunitaire*

Fréquents: réactions d'hypersensibilité.

Occasionnels: anaphylaxie (en partie fatale\*) (voir «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

\* cas rapportés après la commercialisation

#### *Infections et infestations*

Très fréquents: infections des voies respiratoires supérieures (12,4%).

Fréquents: herpes simplex bucco-labial, zona.

Des cas isolés d'infections opportunistes (également sévères et dans certains cas mortelles) ont été rapportés.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Fréquents: leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémie (a été observée après la commercialisation).

Occasionnels: thrombopénie.

#### *Affections endocriniennes*

Occasionnels: hypothyroïdie.

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Fréquents: hypercholestérolémie.

Occasionnels: hypertriglycéridémie.

#### *Affections du système nerveux*

Fréquents: céphalées, vertiges.

#### *Affections oculaires*

Fréquents: conjonctivite.

#### *Affections vasculaires*

Fréquents: hypertension artérielle.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Fréquents: toux, dyspnée.

Fréquence inconnue: des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

#### *Affections gastro-intestinales*

Fréquents: stomatite, gastrite, douleurs abdominales.

Occasionnels: diverticulite, perforation gastro-intestinale, ulcère gastrique.

#### *Affections hépatobiliaires*

Fréquents: augmentation des transaminases.

Rares: atteinte hépatique induite par les médicaments, hépatite, ictère.

Très rares: défaillance hépatique.

Occasionnels: augmentation de la bilirubine totale.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquents: cellulite, éruption, prurit, urticaire.

*Rares*: syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (identifié après la commercialisation).

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Occasionnels: lithiase rénale.

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très fréquents: réaction au niveau du site d'injection (28,8%).

Fréquents: œdème périphérique.

#### *Investigations*

Fréquents: prise pondérale.

Description de certains effets indésirables rapportés au cours des études cliniques:

### **Polyarthrite rhumatoïde**

#### *Patients traités par Actemra par voie intraveineuse:*

Parmi les 4009 patients atteints de PR inclus dans des études cliniques, 3577 ont été traités pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins 1 an, 2806 pendant au moins 2 ans et 1222 pendant au moins 3 ans.

Dans l'étude WA25204 des élévations des taux d'ALAT, respectivement d'ASAT de  $>3 \times$  ULN se sont produites chez 5,3% et 2,2 % des 1538 patients atteints de PR modérée à sévère sous traitement par Actemra. Un événement grave d'hépatite induite par les médicaments, avec hyperbilirubinémie, a été rapporté en lien avec le traitement par Actemra (voir «Mises en garde et précautions »).

### **Immunogénicité**

Application i.v.: des anticorps dirigés contre le tocilizumab ont été observés dans 1,6% des cas et des anticorps neutralisants dans 1,1% des cas, ces derniers n'ayant eu aucune influence sur l'efficacité.

Au total, 1454 patients exposés au tocilizumab s.c. ont été testés pour les anticorps anti-tocilizumab. Treize patients (0,9%) ont développé des anticorps anti-tocilizumab positifs, dont 12 (0,8%) avaient des anticorps anti-tocilizumab neutralisants. Cinq patients (0,3%) étaient positifs pour des anticorps d'isotype IgE.

On n'a pas observé de corrélation entre le développement des anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables.

### **Réactions au niveau du site d'injection**

Pendant la phase contrôlée de six mois de l'étude SC-I, la fréquence des réactions au niveau du site d'injection était de 10,1% (64/631) sous injections s.c. hebdomadaires d'Actemra contre 2,4% (15/631) sous injections s.c. hebdomadaires de placebo (groupe IC). Ces réactions au niveau du site d'injection (comprenant un érythème, un prurit, des douleurs ou un hématome) étaient de grade de sévérité léger à moyen. La plupart de ces réactions ont cicatrisé sans traitement particulier et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement par Actemra.

### **Polyarthrite rhumatoïde au stade précoce**

Au cours de l'étude VI (WA19926), 1162 patients présentant une PA modérée à sévère au stade précoce et n'ayant auparavant été traités ni par le MTX, ni par un agent biologique ont été investigués. Le profil de sécurité dans les groupes de traitement par le tocilizumab a dans l'ensemble correspondu au profil de sécurité connu du tocilizumab (voir aussi sous «Effets indésirables»).

Dans l'étude VI, chez les patients adultes qui présentaient une PA active modérée à sévère au stade précoce (durée moyenne de la maladie  $\leq 6$  mois) et qui n'avaient auparavant pas été traités par le MTX, une diminution du nombre de neutrophiles et de thrombocytes ainsi que des élévations des taux des lipides ont été constatées plus fréquemment sous Actemra en association au MTX et également en monothérapie par Actemra que sous MTX seul; par ailleurs, sous association d'Actemra et de MTX, les élévations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine ont également été plus fréquentes que sous MTX seul.

## **Artérite à cellules géantes**

La sécurité du tocilizumab administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude de phase III (WA28119) conduite auprès de 251 patients atteints d'ACG. Pendant la phase de 12 mois menée en double aveugle et contrôlée contre placebo de l'étude, la durée totale de participation de la population «All Exposure» traitée par le tocilizumab a été au total de 138,5 années-patients. Le profil de sécurité global, observé dans les groupes traités par le tocilizumab était cohérent avec le profil de sécurité connu du tocilizumab (tableau 4, voir «Efficacité clinique»).

### *Infections*

Les taux d'infections/d'événements infectieux graves étaient équilibrés entre le groupe traité par le tocilizumab toutes les semaines (200,2/9,7 événements pour 100 années-patients), le groupe traité par le placebo en association avec une dose dégressive de prednisone administrée pendant 26 semaines (156,0/4,2 événements pour 100 années-patients) et le groupe traité par le placebo en association avec une dose dégressive de prednisone administrée pendant 52 semaines (210,2/12,5 événements pour 100 années-patients).

Chez les patients atteints d'ACG, le profil d'effets indésirables a été comparable à celui observé dans d'autres études menées avec Actemra.

## **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

Le profil de sécurité du tocilizumab a été évalué chez 240 patients pédiatriques atteints d'AJIp. Lors de l'étude WA19977, 188 patients (âgés de 2 à 17 ans) ont été traités par le tocilizumab par voie i.v., et lors de l'étude WA28117, 52 patients (âgés de 1 à 17 ans) ont été traités par le tocilizumab par voie s.c. L'exposition globale dans la population de tous les patients atteints d'AJIp, exposés au tocilizumab était de 184,4 années-patients pour le tocilizumab i.v. et de 50,4 années-patients pour le tocilizumab s.c. Le profil de sécurité observé chez les patients atteints d'AJIp a généralement concordé avec le profil de sécurité connu du tocilizumab, à l'exception des réactions au site d'injection (voir Tableau 1); toutefois, quantitativement plus de cas de neutropénie et d'anticorps neutralisants ont été observés lors de l'administration sous-cutanée d'Actemra (voir également plus bas). Après des injections s.c. de tocilizumab, la fréquence des réactions au site d'injection était plus élevée chez les patients atteints d'AJIp que chez les patients adultes atteints de PR (voir «Effets indésirables»).

### *Maladies auto-immunes*

Au cours des études cliniques, des cas isolés de myasthénie (*myasthenia gravis*), de sclérose systémique et d'uvéite ont été observés. Les patients souffrant d'AJIp présentent habituellement un risque plus élevé de maladies auto-immunes. La relation de causalité avec le tocilizumab n'est mal comprise.

### *Infections*

Les événements les plus fréquemment observés en cas d'AJIp étaient des infections.

Dans la population de tous les patients atteints d'AJIp et exposés au tocilizumab administré par voie i.v., le taux d'infections était de 163,7 pour 100 années-patients. Les événements les plus souvent observés étaient des rhinopharyngites et des infections des voies aériennes supérieures.

La fréquence des infections graves était numériquement plus élevée, de 12,2 pour 100 années-patients, avec 3 événements chez les patients pesant moins de 30 kg recevant 10 mg/kg de tocilizumab, que chez les patients pesant moins de 30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (3,7 pour 100 années-patients, pour 1 événement) et que chez les patients > 30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 pour 100 années-patients, pour 1 événement). En outre, la proportion de patients présentant des infections ayant entraîné l'arrêt du traitement était numériquement plus élevée (21,4%) chez les patients <30 kg recevant 10 mg/kg de tocilizumab que chez les patients >30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%). Chez les patients atteints d'AJIp traités par le tocilizumab par voie s.c., le taux d'infections était comparable à celui observé chez les patients atteints d'AJIp traités par le tocilizumab par voie i.v.

### *Réaction à la perfusion*

Sont définies comme des réactions à la perfusion tous les événements qui surviennent pendant une perfusion de tocilizumab par voie i.v. ou au cours des 24 heures qui suivent. Dans la population de l'ensemble des patients exposés au tocilizumab, 11 patients (5,9%) ont présenté une réaction à la perfusion pendant celle-ci et 38 patients (20,2%) au cours des 24 heures suivantes. Les événements les plus fréquents survenus pendant la perfusion étaient des céphalées, des nausées et une hypotension; les événements survenus au cours des 24

heures après la perfusion les plus fréquents étaient des vertiges et une hypotension. De manière générale, la nature des effets indésirables observés pendant ou au cours des 24 heures après la perfusion était comparable à celle des effets indésirables chez les patients atteints de PR ou d'AJIs. Aucune hypersensibilité en relation avec le tocilizumab ayant nécessité un arrêt du traitement n'a été rapportée.

#### *Immunogénicité*

Dans les trois études réalisées auprès de patients atteints d'AJIp, au total six patients (0,5% [1/188] dans l'étude i.v. WA19977 et 9,6% [5/52] dans les études s.c. WA28117 et WA29231) ont développé des anticorps anti-tocilizumab neutralisants; aucun de ces patients n'a présenté de réaction d'hypersensibilité grave ou cliniquement significative. Trois de ces six patients sont ensuite sortis de l'étude. Aucune corrélation n'a été établie entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou des événements indésirables.

#### *Réactions au niveau du site d'injection (RSI)*

Après l'administration s.c. de tocilizumab, des RSI sont survenues chez au total 28,8% (15/52) des patients atteints d'AJIp. Ces RSI ont été observées chez 44% des patients d'un poids > 30 kg et chez 14,8% des patients d'un poids inférieur à 30 kg. Les RSI les plus fréquentes étaient: érythème, gonflement, hématome, douleurs et prurit au site d'injection. Toutes les RSI rapportées étaient des événements non graves de grade 1 et aucune des RSI n'a nécessité l'arrêt définitif ou temporaire du traitement.

#### *Paramètres de laboratoire dans la population de patients atteints d'AJIp exposée au tocilizumab*

Les examens de laboratoire de routine réalisés dans la population de tous les patients exposés au tocilizumab ont révélé une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à  $1 \times 10^9/l$  chez 3,7% des patients traités par le tocilizumab par voie i.v. et chez 15,4% des patients traités par le tocilizumab par voie s.c.

Le profil d'anomalies biologiques, observé chez les patients atteints d'AJIp, a été comparable à celui rapporté dans les autres études réalisées avec Actemra.

#### **Arthrite juvénile idiopathique systémique**

Le profil de sécurité du tocilizumab lors d'AJIs a été étudié chez 163 patients pédiatriques.

L'étude WA18221 (étude d'une durée de 12 semaines comprenant un suivi à long terme) a inclus 112 patients (âgés de 2 à 17 ans) traités par le tocilizumab i.v., tandis que l'étude WA28118 (étude d'une durée de 52 semaines) a porté sur 51 patients (âgés de 1 à 17 ans) traités par le tocilizumab s.c.

Au cours de l'étude de phase I (NP25737), aucun effet indésirable nouveau ou inattendu n'a été observé chez onze patients pédiatriques atteints d'AJIs, âgés de moins de 2 ans. L'incidence de l'hypersensibilité sévère, de 3/11 (27%), y compris de l'anaphylaxie, a cependant été plus élevée chez ces patients que chez les patients atteints d'AJIs, âgés de 2 ans et plus.

De manière générale, les effets indésirables observés chez les patients souffrant d'AJIs étaient comparables à ceux observés chez les patients souffrant de PR (voir ci-dessus «Effets indésirables»).

#### *Infections*

Dans le cadre de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221), le taux d'infections global était de 344,7 pour 100 années-patients dans le groupe traité par le tocilizumab i.v., contre 287,0 pour 100 années-patients dans le groupe sous placebo.

Dans le cadre de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221), le taux d'infections graves était de 11,5 pour 100 années-patients dans le groupe traité par le tocilizumab i.v.

Le taux d'infections chez les patients atteints d'AJIs sous traitement par le tocilizumab s.c. était comparable à celui observé chez les patients atteints d'AJIs traités par le tocilizumab i.v.

#### *Réaction à la perfusion*

Chez les patients atteints d'AJIs, les réactions liées à la perfusion sont définies comme étant tous les événements survenant pendant une perfusion de tocilizumab par voie i.v. ou au cours des 24 heures qui la suivent. Lors de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221), quatre pour cent (4,0%) des patients du groupe sous tocilizumab ont présenté des événements de ce type au cours de la perfusion, un seul événement (angio-œdème) ayant été considéré comme grave et potentiellement fatal, si bien que le traitement à l'étude a été interrompu chez le patient concerné.

Un événement est survenu dans les 24 heures qui ont suivi la perfusion chez 16% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. contre 5,4% chez les patients du groupe sous placebo. Dans le groupe sous tocilizumab, les événements comprenaient entre autres une éruption cutanée, une urticaire, des diarrhées, des troubles épigastriques, des arthralgies et des céphalées. L'un de ces événements (urticaire) a été considéré comme grave.

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives liées au tocilizumab i.v. et ayant nécessité un arrêt du traitement ont été rapportées chez 1 patient sur 112 (moins de 1%) sous traitement par le tocilizumab i.v. lors de l'étude contrôlée et durant la phase ouverte de l'étude clinique.

#### *Réactions au site d'injection*

Dans le cadre de l'étude SC WA28118, au total 41,2% (21/51) des patients atteints d'AJIs ont présenté des RSI au tocilizumab s.c. Les RSI les plus fréquentes étaient les suivantes: érythème, prurit, douleurs et gonflement au site d'injection. La plupart des RSI étaient des événements de grade 1; aucune des RSI rapportées n'était grave et aucune des RSI n'a nécessité un arrêt du traitement ou une interruption de l'administration chez les patients concernés.

#### *Paramètres de laboratoire dans la population de patients atteints d'AJIs exposée au tocilizumab*

##### *Neutrophiles:*

Dans le cadre de la surveillance de routine des paramètres de laboratoire réalisée au cours de l'étude IV contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221), une baisse des neutrophiles jusqu'à un taux inférieur à  $1 \times 10^9/l$  est survenue chez 7% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. et chez aucun des patients du groupe sous placebo.

Lors de l'étude d'extension ouverte (WA18221), 15% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. ont présenté une baisse des neutrophiles jusqu'à un taux inférieur à  $1 \times 10^9/l$ .

Lors de l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines (étude WA28118), 23,5% des patients traités par le tocilizumab s.c. ont présenté une baisse des neutrophiles jusqu'à un taux inférieur à  $1 \times 10^9/l$ .

##### *Thrombocytes:*

Lors d'AJIs, la surveillance de routine des paramètres de laboratoire réalisée au cours de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221) a révélé une baisse des thrombocytes jusqu'à un taux  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$  chez 3% des patients du groupe sous placebo et chez 1% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. Lors de l'étude d'extension ouverte (WA18221), 3% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. ont présenté une baisse des thrombocytes jusqu'à un taux inférieur à  $100 \times 10^3/\mu l$ , n'étant toutefois pas accompagnée d'événements hémorragiques. Lors de l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines (étude WA28118), 2% des patients traités par le tocilizumab s.c. ont présenté une baisse des thrombocytes jusqu'à un taux inférieur à  $100 \times 10^3/\mu l$ .

##### *Enzymes hépatiques:*

Dans le cadre de la surveillance de routine des paramètres de laboratoire réalisée au cours de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221), respectivement 5% et 3% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. et 0% des patients du groupe sous placebo ont présenté une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT jusqu'à un taux  $\geq 3 \times$  LSN.

Lors de l'étude d'extension ouverte (WA18221), respectivement 12% et 4,0% des patients du groupe traité par le tocilizumab i.v. ont présenté une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT jusqu'à un taux  $\geq 3 \times$  LSN.

Lors de l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines (étude WA28118), respectivement 9,8% et 4,0% des patients traités par le tocilizumab s.c. ont présenté une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT jusqu'à un taux  $\geq 3 \times$  LSN.

##### *Paramètres lipidiques:*

Lors d'AJIs, la surveillance de routine des paramètres de laboratoire réalisée au cours de l'étude contrôlée d'une durée de 12 semaines (étude WA18221) a révélé chez 13,4% et 33,3% des patients une augmentation du cholestérol LDL jusqu'à un taux  $\geq 130$  mg/dl et une augmentation du cholestérol total à un taux  $\geq 200$  mg/dl. Lors de l'étude d'extension ouverte (WA18221), 13,2% et 27,7% des patients ont présenté respectivement une augmentation du cholestérol LDL jusqu'à un taux  $\geq 130$  mg/dl et une augmentation du cholestérol total jusqu'à un taux  $\geq 200$  mg/dl. Lors de l'étude ouverte d'une durée de 52 semaines (étude WA28118), 23,4% et 35,4% des patients ont présenté respectivement une augmentation du

cholestérol LDL jusqu'à un taux  $\geq 130$  mg/dl et une augmentation du cholestérol total jusqu'à un taux  $\geq 200$  mg/dl.

#### *Immunogénicité*

Dans l'étude NP25737, 3 des 11 patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab induits par le traitement. Parmi ces 3 patients, 2 patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité sévère et 1 patient une thrombopénie, ces effets indésirables ayant tous entraîné l'arrêt du traitement. Toutefois, en raison du faible nombre de cas, du faible nombre d'événements et de facteurs perturbateurs, aucune conclusion ne peut être tirée.

#### **Patients atteints de SRC**

La tolérance du tocilizumab dans le SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques dans lesquels 51 patients ont été traités par tocilizumab par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg (12 mg/kg pour les patients de moins de 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticostéroïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CART). En moyenne, une dose de tocilizumab a été administrée (intervalle de 1 à 4 doses).

#### **4.9 Surdosage**

Il n'existe que peu de données concernant le surdosage par Actemra. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté: il s'agissait d'un patient avec myélome multiple ayant reçu une dose unique de 40 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé.

Chez des volontaires en bonne santé ayant reçu des doses unitaires allant jusqu'à 28 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse, aucun effet secondaire grave n'a été constaté et un cas de neutropénie dose-dépendante a été rapporté.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Code ATC: L04AC07**

#### **Mécanisme d'action**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-6 humaine.

Le tocilizumab se lie aussi bien aux récepteurs solubles qu'aux récepteurs liés aux membranes de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) et inhibe la transmission des signaux. L'IL-6 est une cytokine pléiotrope pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules dont les cellules T et B, les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 intervient dans différents processus physiologiques tels que l'activation des cellules T, le déclenchement de la sécrétion des Ig par les cellules B, le déclenchement de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë et la stimulation de l'hématopoïèse. L'IL-6 joue un rôle dans la pathogenèse d'affections telles que les réactions inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

#### **Pharmacodynamique**

Le traitement par Actemra chez les patients atteints de PR provoque une diminution rapide de la protéine C-réactive, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, de la protéine amyloïde sérique A, du fibrinogène, des protéines de la phase aiguë et du nombre de plaquettes, ainsi qu'une augmentation du taux d'hémoglobine. L'inhibition de l'IL-6 entraîne une augmentation de la disponibilité du fer suite à la diminution du taux d'hepcidine, une protéine de la phase aiguë. Chez les patients sous traitement par Actemra, une normalisation de la CRP était observée dès la deuxième semaine et le taux est ensuite resté constant pendant toute la période de traitement.

Une neutropénie s'observe sous traitement par le tocilizumab avec un nadir vers les jours 3 à 6 (voir «Mises en garde et précautions»).

## Efficacité clinique

### Polyarthrite rhumatoïde

#### Patients traités par Actemra par voie intraveineuse

L'effet d'Actemra, aux doses de 2, 4 et 8 mg/kg toutes les quatre semaines, en combinaison avec du méthotrexate ou en monothérapie, a été évalué lors de deux études de posologie. Cinq études contrôlées en double aveugle de phase III – d'une durée comprise entre 3 et 6 mois – ont évalué les effets d'Actemra chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde d'intensité modérée à sévère (score DAS28 moyen de 6,5 à 7) et réfractaires à un traitement préalable par 1 à 3 DMARD. La maladie devait évoluer depuis une durée moyenne d'au moins 6 mois et, pour l'ensemble des patients, la durée médiane d'évolution était de 7 à 9 ans. Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement préalable par du méthotrexate à une dose comprise entre 10 et 25 mg dans les études WA17822 et WA17823 ou par un DMARD dans l'étude WA18063. L'étude WA18062 incluait des patients ayant préalablement également reçu, en traitement de complément, des inhibiteurs du TNF-alfa.

Le critère de jugement principal était le score ACR20 (amélioration de 20% selon les critères de l'*American College of Rheumatology*). Les critères de jugement secondaires étaient l'ACR50, l'ACR70 et l'ACRn, le *Disease Activity Score* DAS28 ainsi que les critères EULAR, auxquels s'ajoutaient, dans certaines études, la qualité de vie. Le nombre total de patients traités par Actemra s'élevait à 1'406, et celui des patients bénéficiant d'un traitement de fond par un DMARD à 1'010.

Les résultats à 24 semaines de ces études démontrent l'efficacité d'Actemra tant au niveau du critère de jugement principal que sur les autres échelles utilisées à cet effet, et ce à la dose de 4 mg/kg comme à celle de 8 mg/kg, les meilleurs résultats étant obtenus avec 8 mg/kg de tocilizumab.

Dans une autre étude, WA17824, l'efficacité du tocilizumab a été comparée à celle du méthotrexate. Cet essai incluait des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde d'intensité modérée à sévère qui n'avaient pas reçu de méthotrexate au cours des six derniers mois et chez lesquels l'arrêt du traitement par le méthotrexate n'avait pas été motivé par une intolérance ou par l'absence de réponse au traitement. La durée d'évolution médiane de la maladie était de 3 ans. Le traitement préalable par un DMARD avait été poursuivi pendant une durée médiane de 1,0 (0-7) an. Après une période de run-in de 8 semaines (au cours de laquelle un traitement de secours était autorisé), les participants ont été randomisés entre soit 7,5 mg de méthotrexate (dose augmentée par la suite jusqu'à 20 mg), soit 8 mg/kg d'Actemra. Avec un taux de 70% pour le critère de jugement principal, le score ACR20 après 24 semaines, Actemra 8 mg/kg s'est montré supérieur au méthotrexate (52,5%).

Cette étude avait mis en évidence des différences marquées, en termes de réponse ACR20, entre les groupes de patients sous méthotrexate et ceux sous tocilizumab selon les régions et les sous-groupes: 38% contre 48% en Amérique du Nord, 58% contre 80% en Europe, les résultats, par rapport au méthotrexate, étant meilleurs chez les patients négatifs pour le facteur rhumatoïde que chez les patients positifs pour ce facteur. Il n'existe pas encore de données pour une période de plus de 24 semaines.

Le traitement a été poursuivi chez des patients lors de deux études ouvertes de longue durée. Les résultats de plus de deux ans disponibles à ce jour montrent que les effets bénéfiques persistent.

En ce qui concerne l'influence sur la progression radiologique, on dispose de données sur 2 ans provenant de l'étude WA17823. Ces données montrent que le tocilizumab associé au méthotrexate ralentit significativement la progression radiologique (quantifiée par le score de Sharp modifié par Genant) par rapport au placebo associé au méthotrexate. 83% des patients n'ont en effet présenté aucune progression de leurs lésions structurelles sous traitement par le tocilizumab/méthotrexate, contre 67% des patients traités par le placebo/MTX.

#### PA au stade précoce sans traitement antérieur par le MTX (WA19926)

L'étude VI, une étude qui a porté sur une période de plus de 2 ans, a examiné 1162 patients adultes qui n'avaient auparavant pas été traités par le MTX et qui présentaient une PA active modérée à sévère au stade précoce (durée moyenne de la maladie  $\leq 6$  mois). Dans cette étude, l'efficacité d'un traitement associant du tocilizumab administré par voie intraveineuse à raison de 4 ou de 8 mg/kg toutes les 4 semaines et du MTX, celle d'une monothérapie par le tocilizumab administré par voie intraveineuse à raison de 8 mg/kg et celle d'une monothérapie par le MTX ont été examinées sur une période de 104 semaines en ce qui concerne la réduction des signes et des symptômes ainsi que la vitesse de progression des lésions articulaires. Le critère d'évaluation primaire était la proportion des patients présentant une rémission du score DAS28 (DAS28 <2,6) à la semaine 24. Dans le groupe traité par le tocilizumab à raison de 8 mg/kg + le MTX et également dans celui

sous monothérapie par le tocilizumab, le critère d'évaluation primaire a été atteint chez significativement plus de patients que dans le groupe sous monothérapie par le MTX (voir les indications exactes concernant 3 des 4 groupes de traitement de cette étude dans le tableau 1 ci-dessous). Dans le groupe traité par le tocilizumab à raison de 8 mg/kg + le MTX, des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus également en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires les plus importants.

**Tableau 1: Résultats de l'étude VI (WA19926) concernant l'efficacité chez les patients présentant une PA au stade précoce sans traitement antérieur par le MTX**

		TCZ 8 mg/kg + MTX	TCZ 8 mg/kg + placebo	placebo + MTX	
		N=290	N=292	N=287	
<b>Critère d'évaluation primaire</b>					
Rémission selon le score DAS28					
	Semaine 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)
<b>Critères d'évaluation secondaires les plus importants</b>					
Rémission selon le score DAS28					
	Semaine 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)
ACR					
	Semaine 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)
	Semaine 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (modification moyenne ajustée par rapport au niveau de départ)					
	Semaine 52		-0,81 *	-0,67	-0,64
<b>Critères d'évaluation radiologiques (modification moyenne par rapport au niveau de départ)</b>					
	mTSS à la semaine 52		0,08***	0,26	1,14
	Score d'érosion		0,05**	0,15	0,63
	JSN		0,03	0,11	0,51
	Non-progression radiographique n (%)		226 (83)‡	226 (82)‡	194 (73)
(Modification du score mTSS ≤0 par rapport au niveau de départ)					

Toutes les comparaisons de l'efficacité vs placebo + MTX. \*\*\* p≤0,0001; \*\* p<0,001; \* p<0,05;

‡ p < 0,05 vs placebo + MTX.

### **Monothérapie: Actemra en comparaison avec l'adalimumab**

Au cours d'une étude randomisée en double aveugle incluant 326 patients souffrant de PR et chez qui soit une intolérance au MTX était présente, soit la poursuite du traitement par le MTX n'était pas envisageable, un effet statistiquement significatif du traitement, en termes de contrôle de l'activité de la maladie, a été mis en évidence pour Actemra (TCZ) à raison de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines par rapport à l'adalimumab (ADA) à raison de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (le critère de jugement principal était la différence au DAS28 à la semaine 24 par rapport à l'inclusion: ADA -1,8, TCZ -3,3 IC 95% -1,5 (-1,8, -1,1), p <0,0001).

### **Etude SC-I**

L'étude SC-I a porté sur des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, ayant insuffisamment répondu au traitement rhumatologique en cours et comprenant un ou plusieurs DMARD. Environ 20% avaient insuffisamment répondu à au moins un inhibiteur du TNF-alpha. Dans l'étude SC-I, 1262

patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 soit dans un groupe traité par 162 mg de tocilizumab une fois par semaine par voie s.c., soit dans un groupe recevant 8 mg/kg de tocilizumab toutes les 4 semaines sous forme de perfusion i.v., en combinaison avec un ou plusieurs DMARD non-biologiques. Le critère principal de l'étude était la différence entre les groupes en termes de proportion des patients atteignant une réponse ACR-20 à la semaine 24. Les résultats de l'étude SC-I sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2: Réponse clinique à la semaine 24 dans l'étude sous-cutanée (proportion des patients)**

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ 162 mg une fois par semaine s.c. + DMARD(s) n=558	TCZ 8 mg/kg i.v. + DMARD(s) n=537
ACR20		
Semaine 24	69,4%	73,4%
Différence pondérée (IC 95%)	-4,0 (-9,2 ; 1,2)	
ACR50		
Semaine 24	47,0%	48,6%
Différence pondérée (IC 95%)	-1,8 (-7,5 ; 4,0)	
ACR70		
Semaine 24	24,0%	27,9%
Différence pondérée (IC 95%)	-3,8 (-9,0 ; 1,3)	
Modification du DAS28 [moyenne ajustée]		
Semaine 24	3,5	3,5
Différence moyenne ajustée (IC 95%)	0 (-0,2 ; 0,1)	
DAS28<2.6		
Semaine 24	38,4%	36,9%
Différence pondérée (IC 95%)	0,9 (-5,0 ; 6,8)	
Réponse EULAR (%)		
Absence de réponse	3,3%	4,8%
Réponse modérée	41,7%	42,7%
Bonne réponse	55,0%	52,4%

TCZ = tocilizumab.

a = population per protocole.

### Etude SC-II

Les réponses clinique et radiologique d'Actemra par voie sous-cutanée ont été testées dans une étude multicentrique contrôlée en double aveugle chez des patients atteints de PR et sous traitement combiné avec le méthotrexate. L'étude (SC-II) a porté sur des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, ayant insuffisamment répondu à leur traitement rhumatologique existant qui comprenait un ou plusieurs DMARD. Environ 20% avaient insuffisamment répondu à au moins un inhibiteur du TNF-alpha. Les patients inclus dans l'étude avaient plus de 18 ans, souffraient d'une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée sur la base des critères ACR et avaient au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations tuméfiées au début de l'étude. Dans l'étude SC-II, 656 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 soit dans un groupe traité par 162 mg de tocilizumab une fois toutes les deux semaines par voie s.c. soit dans un groupe sous placebo.

L'étude SC-II comprenait une évaluation radiologique de l'inhibition des lésions articulaires structurelles, exprimée par le changement moyen du score total Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS). On a pu documenter à la semaine 24 une inhibition des lésions articulaires structurelles avec une diminution significative de la progression chez les patients sous tocilizumab s.c. versus placebo (mTSS 0,62 vs. 1,23, p=0,0149 (van Elteren)).

Les résultats de l'étude SC-II sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3: Réponse ACR dans l'étude SC-II (proportion des patients en %) à la semaine 24**

	SC-II <sup>b</sup>	
	TCZ SC 162 mg toutes les 2 semaines+ DMARD n=437	Placebo + DMARD n=219
Changement p.r. au début de l'étude Van der Heijde mTSS	0,62	1,23*
ACR20	61%	32%**
ACR50	40%	12%**
ACR70	20%	5%**

TCZ = tocilizumab.

Score total moyen Sharp (mean Total Sharp Score) = mTSS.

\*  $p < 0,05$ , tocilizumab vs. placebo + DMARD.

\*\*  $p < 0,0001$ , tocilizumab vs. placebo + DMARD.

<sup>b</sup> population en intention de traiter.

Le score DAS28 moyen au début de l'étude était de 6,7 chez les patients traités par voie s.c. et de 6,6 chez ceux du groupe placebo. A la semaine 24, les résultats étaient marqués par une diminution significative du score DAS28 de 3,1 versus valeur initiale dans le groupe traité par voie s.c. contre 1,7 dans le groupe placebo. Une diminution du score DAS28 < 2,6 a été observée chez 32% des patients traités par voie s.c. contre 4,0% des patients sous placebo.

#### Artérite à cellules géantes (ACG)

L'étude WA28119 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée contre placebo visant à évaluer la supériorité de l'efficacité et de la sécurité du tocilizumab chez les patients atteints d'ACG.

251 patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou récidivante ont été inclus et randomisés dans l'un des quatre bras de traitement.

Deux doses de tocilizumab administrées par voie sous-cutanée (s.c.) (162 mg toutes les semaines et 162 mg toutes les deux semaines) ont été comparées à deux groupes témoins différents sous placebo, selon un rapport de randomisation 2:1:1:1.

Avant l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu un traitement de fond par glucocorticoïdes (prednisone) qui ne devait pas dépasser 60 mg/jour à l'inclusion dans l'étude. Tous les groupes traités par le tocilizumab et l'un des groupes sous placebo ont suivi un schéma thérapeutique préalablement fixé, comportant l'administration d'une dose dégressive de prednisone pendant 26 semaines, tandis que le second groupe sous placebo a suivi un schéma thérapeutique préalablement fixé, comportant l'administration d'une dose dégressive de prednisone pendant 52 semaines, lequel s'inspire plus de la pratique standard.

Un effet supérieur du traitement, statistiquement significatif, a été observé en faveur du tocilizumab, par rapport au placebo, en termes d'obtention d'une rémission durable sans stéroïdes à la semaine 52 lors du traitement par le tocilizumab en association avec une dose dégressive de prednisone administrée pendant 26 semaines, par rapport à l'administration de placebo en association avec une dose dégressive de prednisone pendant 26 semaines et par rapport à l'administration de placebo en association avec une dose dégressive de prednisone pendant 52 semaines.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission durable à la semaine 52 figure dans le tableau 4 ci-dessous.

#### Critères d'évaluation secondaires

L'évaluation du délai avant la première poussée d'ACG a montré un risque de poussée significativement inférieur dans le groupe ayant reçu le traitement sous-cutané hebdomadaire par le tocilizumab, par rapport au groupe ayant reçu le placebo en association avec une dose dégressive de prednisone administrée pendant 26 semaines et par rapport au groupe ayant reçu le placebo en association avec une dose dégressive de prednisone administrée pendant 52 semaines.

La dose médiane cumulée de prednisone à la semaine 52 était significativement plus faible ( $p \leq 0,0003$ ) dans les deux groupes sous tocilizumab (1862,0 mg dans les deux groupes) que dans les deux groupes sous placebo (3296,0 mg (dose dégressive pendant 26 semaines) et 3817,0 mg (dose dégressive pendant 52 semaines)).

**Tableau 4: Résultats en termes d'efficacité de l'étude WA28119**

	PBO + dose dégressive de prednisone pendant 26 semaines N=50	PBO + dose dégressive de prednisone pendant 52 semaines N=51	TCZ 162 mg s.c. qw + dose dégressive de prednisone pendant 26 semaines N=100	TCZ 162 mg s.c. q2w + dose dégressive de prednisone pendant 26 semaines N=49
<b>Critère d'évaluation principal</b>				
Rémission durable (groupes sous TCZ vs PBO+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence en termes de proportions avant correction (IC à 99,5%)	n. a.	n. a.	42%* (18,00 ; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
<b>Principal critère d'évaluation secondaire</b>				
Rémission durable (groupes sous TCZ vs PBO+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence en termes de proportions avant correction (IC à 99,5%)	n. a.	n. a.	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)

\*  $p < 0,0001$

\*\*  $p < 0,005$  (seuil de significativité pour les tests de supériorité concernant le critère d'évaluation principal et le principal critère d'évaluation secondaire)

\*\*\* Valeur descriptive de  $p < 0,005$

<sup>1</sup> Analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

<sup>2</sup> Les valeurs de  $p$  sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques

§ Aucune analyse statistique n'a été réalisée

n. a. = non applicable

HR = Hazard Ratio; IC = intervalle de confiance

TCZ: tocilizumab

PBO: placebo

qw: administration toutes les semaines

q2w: administration toutes les deux semaines

### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité d'Actemra par voie intraveineuse a été évaluée dans une étude de phase 3 y compris une phase d'extension en ouvert chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (AJIp) qui présentaient une réponse insuffisante à un traitement par le méthotrexate ou qui ne toléraient pas un tel traitement. A une phase d'induction de 16 semaines en ouvert avec Actemra (n=188), faisait suite une phase de sevrage randomisée en double aveugle contrôlée par placebo de 24 semaines (ITT, n=163). La phase d'extension en ouvert qui faisait suite avait duré 64 semaines. Chez les patients  $\geq 30$  kg, la dose d'Actemra était de 8 mg/kg, alors que pour les patients  $< 30$  kg, deux groupes étaient comparés, l'un recevant 8 mg/kg et l'autre 10 mg/kg. Les patients ayant présenté une réponse lors de la phase d'induction (AJI ACR 30) ont été inclus dans la phase de sevrage contrôlée par placebo et ont soit reçu soit Actemra à la même dose que lors de la phase d'induction, soit un placebo. L'analyse a été menée dans les deux strates avec et sans co-médication par du méthotrexate resp. des corticostéroïdes.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une poussée AJI ACR 30 à la semaine 40 comparé à la semaine 16. Quarante-huit pourcent (48,1%, 39/81) des patients ayant reçu le placebo ont présenté une poussée, contre 25,6% (21/82) de ceux traités par Actemra ( $p=0,0024$ ).

Après les 16 premières semaines de traitement, la proportion de patients avec réponse AJI ACR 30, 50, 70 resp. 90 était de 89,4%, 83,0%, 62,2% et 26,1%. Après la phase de sevrage contrôlée par placebo (semaine

40), la réponse AJI ACR 30, 50 resp. 70 s'élevait à 74,4%, 73,2% resp. 64,6% contre 54,3%, 51,9% resp. 42,0%) chez les patients ayant reçu le placebo ( $p < 0,01$ ).

Pendant la phase contrôlée par placebo (semaine 40), la réponse AJI ACR 30, 50, 70 resp. 90 était plus élevée chez les patients sous Actemra ayant bénéficié d'une co-médication par le méthotrexate (79,1%, 77,6%, 67,2% resp. 47,8%) que chez ceux sous Actemra, n'ayant pas reçu de méthotrexate (53,3%, 53,3%, 53,3% resp. 33,3%). Les taux de réponses étaient également plus élevés chez les patients n'ayant pas été traités précédemment par une biothérapie (83,6%, 83,6%, 72,7% resp. 58,2% contre 55,6%, 51,9%, 48,1% resp. 18,5%).

Une étude PC/PD et de sécurité, exploratoire, multicentrique, en ouvert, d'une durée de 52 semaines (WA28117) a été réalisée chez des patients pédiatriques atteints d'AJIp, âgés de 1 à 17 ans.

Les patients ont reçu le tocilizumab à deux posologies différentes en fonction de leur poids corporel (PC); les patients d'un poids  $\geq 30$  kg ( $n = 25$ ) ont reçu 162 mg de tocilizumab toutes les 2 semaines (Q2W) et les patients d'un poids inférieur à 30 kg ( $n = 27$ ) 162 mg de tocilizumab toutes les 3 semaines (Q3W). Sur ces 52 patients, trente-sept (71%) n'avaient pas été prétraités par le tocilizumab; 15 (29%) avaient reçu le TCZ par voie i.v. et sont passés au début de l'étude au TCZ par voie s.c.

Les résultats d'efficacité de l'analyse exploratoire ont montré que le tocilizumab administré par voie s.c. permettait d'améliorer le *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 médian chez les patients naïfs de TCZ dans les deux groupes de poids (inférieur à 30 kg et  $\geq 30$  kg) pendant toute la durée de l'étude et de maintenir le JADAS-71 médian chez les patients passés d'un traitement i.v. à un traitement s.c par le TCZ. Toutefois, lors d'une exposition différente à Actemra, la réponse à 52 semaines (*inactive disease*, rémission clinique) a été plus élevée chez les plus petits patients d'un poids  $< 30$  kg que chez les enfants plus âgés d'un poids  $> 30$  kg. Inversement, les cas de neutropénie de grade 3 ont été plus nombreux chez les enfants d'un poids  $< 30$  kg.

### **Arthrite juvénile idiopathique systémique**

Dans le cadre d'une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, des patients ont été traités par des perfusions intraveineuses de tocilizumab ou de placebo administrées toutes les deux semaines; les patients avec un poids corporel de  $< 30$  kg ont reçu 12 mg/kg de tocilizumab ( $n = 38$ ), les patients de  $> 30$  kg en ont reçu 8 mg/kg ( $n = 37$ ) et  $n = 37$  ont reçu un placebo. Pour être inclus, les patients devaient présenter une activité persistante de la maladie (fièvre, sérite, rash, splénomégalie) d'au moins 6 mois avec  $\geq 5$  articulations avec atteinte évolutive ou 2 articulations avec atteinte évolutive plus de la fièvre ( $> 38$  °C). L'évaluation des articulations était réalisée par un examinateur indépendant avec procédure en aveugle. La dose de corticostéroïdes ne pouvait être modifiée que conformément aux règles prédéfinies dans le protocole d'étude.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients présentant une réduction de 30% au JIA ACR (JIA-ACR30) à 12 semaines et l'absence de fièvre au cours des 7 jours précédents. Ce résultat a été atteint par 85% des patients dans le bras sous tocilizumab contre 24,3% sous placebo. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires JIA-ACR50, JIA-ACR70 et JIA-ACR90, ce résultat a été atteint par 85,3%, 70,7% et 37,5% des patients sous tocilizumab. Concernant la réduction de la douleur, on a également enregistré un effet significatif par rapport au placebo. Jusqu'à la semaine 12, la dose de corticostéroïdes a pu être réduite de 20% chez 24% des patients sous tocilizumab.

À l'inclusion, en moyenne 54,7% des patients avaient de la fièvre et 28% présentaient un rash, ce qui était un peu plus marqué dans le groupe des enfants avec un poids corporel  $< 30$  kg avec respectivement 68,4% et 34,2%. Sous traitement par tocilizumab, 85% des patients n'avaient plus de fièvre. À l'inclusion, la lymphadénopathie, la splénomégalie et l'hépatomégalie étaient de 9,3%, 5,3% et 6,7%, puis de 5,4%, 1,5% et 0% après 12 semaines de traitement par tocilizumab. De plus, chez les patients avec des valeurs initiales pathologiques, outre la CRP et l'ESR, on a également enregistré une amélioration des taux d'Hb, de la numération plaquettaire et de l'amyloïde A sérique. L'amélioration de la qualité de vie, mesurée par le score CHAQ-DI, était de 77% sous tocilizumab et de 19% sous placebo.

Une étude multicentrique ouverte de PC/PD et de sécurité d'une durée de 52 semaines (WA28118) a été menée chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs âgés de 1 à 17 ans. Lors de cette étude, deux schémas posologiques s.c. différents ont été étudiés en fonction d'un poids corporel  $< 30$  kg ou  $> 30$  kg.

Les patients appropriés ont reçu une dose de TCZ adaptée au poids corporel (PC); les patients dont le poids était  $\geq 30$  kg (n = 26) ayant reçu 162 mg de TCZ une fois par semaine (qw) et les patients dont le poids était inférieur à 30 kg (n = 25) ayant reçu 162 mg de TCZ tous les 10 jours (q10d) (n = 8) ou toutes les 2 semaines (q2w) (n = 17), à chaque fois durant 52 semaines. Sur ces 51 patients, 26 (51%) n'avaient jamais reçu précédemment de traitement par le TCZ et 25 (49%) avaient précédemment reçu du TCZ i.v. et étaient passés au TCZ s.c. à l'inclusion dans l'étude.

Les résultats exploratoires de l'étude concernant l'efficacité ont montré que l'administration de tocilizumab s.c. avait pour effet d'améliorer tous les paramètres d'efficacité exploratoires chez les patients n'ayant jamais reçu précédemment de traitement par le TCZ, y compris l'indice d'activité de la maladie lors d'arthrite juvénile (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71) et que tous les effets exploratoires ont été maintenus chez les patients passés du TCZ i.v. au TCZ s.c. Ces observations ont été constatées sur toute la durée de l'étude et chez des patients des deux groupes de poids corporel (moins de 30 kg et  $\geq 30$  kg).

Une étude de phase I (NP25737), descriptive, multicentrique, ouverte, à un bras, a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la pharmacodynamie exploratoire et l'efficacité du tocilizumab sur une période de 12 semaines chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs (N=11) et âgés de moins de 2 ans. Les patients (sous traitement de fond stable à base de corticostéroïdes, de MTX ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont reçu toutes les deux semaines 12 mg/kg de tocilizumab par voie intraveineuse. À la fin des 12 semaines de traitement, les patients pouvaient participer à la phase de prolongation optionnelle (au total, 52 semaines ou jusqu'à l'âge de 2 ans).

Pour les informations sur les résultats en termes de sécurité, se référer à la rubrique «Effets indésirables».

Les résultats exploratoires d'efficacité ont montré que le tocilizumab a amélioré le score médian JADAS-71 chez tous les patients au cours de l'étude.

## **SRC**

L'efficacité d'Actemra pour le traitement du SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques menés sur des traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (tisagenlecleucel et axicabtagène ciloleucel) dans des hémopathies malignes. Les patients évaluable ont reçu 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg pour les patients  $< 30$  kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticostéroïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. Seul le premier épisode de SRC a été inclus dans cette analyse. La population évaluable pour l'efficacité dans la cohorte tisagenlecleucel incluait 28 hommes et 23 femmes (51 patients au total) avec un âge moyen de 17 ans (intervalle de 3 à 68 ans). Le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab était de 3 jours (intervalle de 0 à 18 jours). La résolution du SRC a été définie comme l'absence de fièvre et d'utilisation de vasoconstricteurs pendant au moins 24 heures. Les patients étaient considérés comme des répondeurs si le SRC disparaissait dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, si pas plus de 2 doses d'Actemra étaient nécessaires et si aucun autre médicament qu'Actemra et les corticostéroïdes n'était utilisé pour le traitement. Trente-neuf patients (76,5%; IC 95%: 62,5%-87,2%) ont été répondeurs. Dans une cohorte indépendante de 15 patients (âgés de 9 à 75 ans) atteints de SRC induit par l'axicabtagène ciloleucel, 53% des patients ont été répondeurs.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La PC du tocilizumab est caractérisée par une élimination non linéaire qui est une combinaison de clairance linéaire et d'élimination suivant une cinétique de Michaelis-Menten. La partie non linéaire de l'élimination du tocilizumab entraîne une augmentation de l'exposition qui est plus que proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab ne changent pas avec le temps. La clairance totale étant dépendante des concentrations sériques de tocilizumab, la demi-vie du tocilizumab est également dépendante des concentrations de tocilizumab et varie selon le niveau de concentration sérique. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont à ce jour pas montré de relation entre la clairance apparente et la présence d'anticorps anti-tocilizumab dans toutes les populations de patients testées jusqu'à présent.

### *Polyarthrite rhumatoïde*

Les paramètres pharmacocinétiques observés chez les volontaires sains et chez les patients atteints de PR suggèrent que la PC est similaire dans les deux groupes.

Le tableau ci-dessous montre les prédictions du modèle pour les paramètres PC secondaires, pour chacun des quatre schémas posologiques autorisés. Le modèle pharmacocinétique de population (popPC) a été développé à partir d'un ensemble de données d'analyse, composé des données de 1793 patients traités par voie i.v. dans les études WA17822, WA17824, WA18062 et WA18063 et des données de 1759 patients traités par voie i.v. et s.c. dans les études WA22762 et NA25220. Le tableau contient également des indications sur la  $C_{moyenne}$ , car la concentration moyenne durant la période de traitement décrit mieux l'exposition comparative que la valeur intégrale ou l' $AUC_{\tau}$ , lors de schémas posologiques comportant des intervalles différents entre les doses.

**Tableau 5: Paramètres PC prédits (valeur moyenne  $\pm$  écart-type) à l'état d'équilibre après administration i.v. et après administration s.c. lors de PR**

Paramètres PC du TCZ	i.v.		s.c.	
	4 mg/kg q4w	8 mg/kg q4w	162 mg q2w	162 mg qw
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	83,8 $\pm$ 23,1	182 $\pm$ 50,4	13,2 $\pm$ 8,8	49,8 $\pm$ 21,0
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,5 $\pm$ 1,5	15,9 $\pm$ 13,1	5,7 $\pm$ 6,8	43,0 $\pm$ 19,8
$C_{moyenne}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	17,8 $\pm$ 6,1	56,6 $\pm$ 19,3	10,2 $\pm$ 8,0	47,4 $\pm$ 20,5
Accumulation $C_{max}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Accumulation $C_{min}$	2,62	2,47	6,02	6,30
Accumulation $C_{moyenne}$ ou $AUC_{\tau}$ *	1,09	1,32	2,67	6,32

\*  $\tau$  = 4 semaines lors de l'administration i.v., 2 semaines ou 1 semaine lors des deux schémas d'administration s.c.

Une demi-vie terminale d'environ 21,5 jours a été déduite des estimations des paramètres de population, lorsque la clairance totale du tocilizumab est dominée par la clairance linéaire à des concentrations sériques élevées.

Tandis qu'aux doses comprises entre 4 et 8 mg/kg administrées par voie i.v. toutes les 4 semaines, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) augmentait de manière proportionnelle à la dose, l'augmentation de la concentration moyenne ( $C_{moyenne}$ ) et de la concentration minimale ( $C_{min}$ ) était plus que proportionnelle à la dose. À l'état d'équilibre, la  $C_{moyenne}$  et la  $C_{min}$  étaient respectivement 3,2 et 32 fois plus élevées après l'administration de 8 mg/kg qu'après l'administration de 4 mg/kg [74,88]. L'exposition après l'administration de 162 mg par voie s.c. toutes les semaines était de 4,6 ( $C_{moyenne}$ ) à 7,5 fois ( $C_{min}$ ) plus élevée qu'après l'administration de 162 mg par voie s.c. toutes les deux semaines.

Après plusieurs doses de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines, les taux d'accumulation pour l'AUC et la  $C_{max}$  sont faibles, mais ils sont plus élevés pour la  $C_{min}$  (2,62 et 2,47). Après plusieurs doses, les taux d'accumulation étaient plus élevés avec tous les schémas thérapeutiques sous-cutanés qu'après l'administration i.v., les taux les plus élevés ayant été obtenus pour la  $C_{min}$  (6,02 et 6,30). L'accumulation plus élevée pour la  $C_{min}$  était attendue, compte tenu de l'influence de la clairance non linéaire à faibles concentrations.

En ce qui concerne la  $C_{max}$ , plus de 90% de la concentration à l'état d'équilibre étaient atteints après la première perfusion i.v. et après la douzième injection s.c. lors du schéma posologique administré toutes les semaines, ainsi qu'après la cinquième injection s.c. lors du schéma posologique administré toutes les deux semaines. En ce qui concerne l' $AUC_{\tau}$  et la  $C_{moyenne}$ , 90% de la concentration à l'état d'équilibre étaient atteints après la première perfusion i.v. de 4 mg/kg, après la troisième perfusion i.v. de 8 mg/kg et après la sixième injection s.c. de 162 mg lors du schéma posologique administré toutes les deux semaines, ainsi qu'après la douzième injection s.c. de 162 mg lors du schéma posologique administré toutes les semaines. En ce qui concerne la  $C_{min}$ , environ 90% de la concentration à l'état d'équilibre étaient atteints après la quatrième perfusion i.v. ainsi qu'après la sixième et la douzième injection s.c.

Lors de l'analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel a été identifié comme étant une covariable significative influençant la pharmacocinétique du tocilizumab. Après administration intraveineuse,

les personnes dont le poids corporel est  $\geq 100$  kg devraient donc présenter des concentrations moyennes à l'état d'équilibre (sur la base de mg/kg) supérieures aux valeurs moyennes de la population de patients. Il convient donc de ne pas administrer de doses de tocilizumab supérieures à 800 mg par perfusion aux patients dont le poids est  $\geq 100$  kg (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Étant donné qu'une posologie standard est utilisée lors de l'administration s. c. du tocilizumab, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de ce type d'utilisation.

#### *Absorption*

Après administration sous-cutanée à des patients atteints de PR, la demi-vie d'absorption était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la formulation s.c. est de 0,8. Après administration s.c. à des patients atteints d'AJIp, la demi-vie d'absorption a été d'environ 2 jours. La biodisponibilité de la formulation s.c. dépend du poids corporel et atteint près de 100% chez les enfants présentant un indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>.

Après administration s.c. à des patients atteints d'AJIs, la demi-vie d'absorption était d'environ 2 jours et la biodisponibilité de 95%.

#### **Distribution**

Le volume de répartition en steady state était de 6,4 l chez les patients adultes avec PR, de 4,01 l chez les patients avec AJIs et de 4,08 l chez les patients avec AJIp.

#### **Métabolisme**

Aucune donnée.

#### **Élimination**

La clairance est dépendante de la concentration et comprend une part linéaire et une part non linéaire. A des concentrations  $> 50$  µg/ml, la clairance non linéaire est saturée et c'est essentiellement la clairance linéaire qui détermine la clairance. La clairance linéaire estimée est de 12,5 ml/h chez les patients adultes avec PR, de 6,7 ml/h chez les patients avec ACG et respectivement de 5,7 ml/h et 5,8 ml/h chez les patients pédiatriques avec AJIs et AJIp.

La clairance totale étant dépendante des concentrations sériques de tocilizumab, la  $t_{1/2}$  du tocilizumab est également dépendante de la concentration et ne peut être calculée que pour une concentration sérique donnée. Chez les patients adultes avec PR, la  $t_{1/2}$  apparente du tocilizumab administré par voie intraveineuse à l'état d'équilibre est de 13 jours pour 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

Après administration sous-cutanée à des patients atteints de PR, la  $t_{1/2}$  dépendant de la concentration atteint jusqu'à 13 jours à l'état stationnaire pour une dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours pour une dose de 162 mg toutes les deux semaines. Après des doses de 162 mg s.c. une fois par semaine ou toutes les deux semaines, 90% de l'état stationnaire était atteint après la 12<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine respectivement.

Une  $t_{1/2}$  terminale d'environ 21,5 jours a été déduite des estimations des paramètres de population, lorsque la clairance totale du tocilizumab est dominée par la clairance linéaire à des concentrations sériques élevées.

À l'état d'équilibre, pendant un intervalle entre les doses, la demi-vie efficace du tocilizumab administré par voie i.v. atteint jusqu'à 17 jours chez les enfants atteints d'AJIp et jusqu'à 23 jours chez les enfants atteints d'AJIs, dans les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids corporel  $\geq 30$  kg et 10 mg/kg pour un poids corporel inférieur à 30 kg). À l'état d'équilibre, pendant un intervalle entre les doses, la demi-vie efficace du tocilizumab administré par voie sous-cutanée atteint jusqu'à 10 jours chez les patients atteints d'AJIp dans les deux catégories de poids corporel (schéma posologique toutes les deux semaines pour un poids corporel  $\geq 30$  kg et schéma posologique toutes les trois semaines pour un poids corporel inférieur à  $< 30$  kg). Après administration sous-cutanée, la  $t_{1/2}$  effective du tocilizumab chez les patients présentant une AJIs au cours d'un intervalle posologique à l'état d'équilibre atteint jusqu'à 14 jours aussi bien lors de l'administration de 162 mg une fois par semaine que lors de l'administration de 162 mg une fois toutes les deux semaines.

#### **Cinétique pour certains groupes particuliers de patients**

##### **Troubles de la fonction hépatique**

La pharmacocinétique du tocilizumab n'a pas été étudiée chez les patients avec atteinte de la fonction hépatique.

## Troubles de la fonction rénale

La pharmacocinétique du tocilizumab n'a pas été étudiée chez les patients avec atteinte de la fonction rénale.

### Enfants et adolescents atteints d'AJIs

La pharmacocinétique du tocilizumab a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population d'une banque de données issues de 140 patients atteints d'arthrite juvénile systémique ayant été traités soit par 8 mg/kg (patients avec un poids corporel  $\geq 30$  kg) ou par 12 mg/kg (patients avec un poids corporel inférieur à 30 kg) administrés par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, soit par 162 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les semaines (patients avec un poids corporel  $\geq 30$  kg) ou par 162 mg administrés par voie sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les deux semaines (patients avec un poids inférieur à 30 kg).

**Tableau 6: Paramètres PC prévus (moyenne  $\pm$  écart-type) à l'état d'équilibre après administration i.v. ou s.c. lors d'AJIs**

Paramètres PC du TCZ	i.v.		s.c.	
	8 mg/kg q2w $\geq 30$ kg	12 mg/kg q2w inférieur à 30 kg	162 mg qw $\geq 30$ kg	162 mg q2w inférieur à 30 kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C <sub>min</sub> (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C <sub>moyenne</sub> (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Accumulation pour la C <sub>max</sub>	1,42	1,37	3,66	1,88
Accumulation pour la C <sub>min</sub>	3,20	3,41	4,39	3,21
Accumulation pour la C <sub>moyenne</sub> ou l'AUC <sub>T</sub> *	2,01	1,95	4,28	2,27

\*T = 2 semaines pour le schéma i.v., 1 semaine ou 2 semaines pour les deux schémas s.c.

Sous traitement i.v. aussi bien par 12 mg/kg que par 8 mg/kg q2w, environ 90% de l'état d'équilibre étaient atteints à la semaine 8. Sous traitement s.c. par 162 mg aussi bien qw que q2w, environ 90% de l'état d'équilibre étaient atteints à la semaine 12.

Les principaux critères d'évaluation de la pharmacocinétique (C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> et AUC<sub>2semaines</sub>) du TCZ à l'état d'équilibre dans cette étude se situaient dans les fourchettes de valeurs mesurées au cours de l'étude WA18221 chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans, d'un poids corporel < 30 kg et traités selon le même schéma posologique de tocilizumab (12 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines).

### Enfants et adolescents avec AJIp

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab chez les patients atteints d'AJIp ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population regroupant 237 patients traités par 8 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines (patients d'un poids corporel  $\geq 30$  kg) ou par 10 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines (patients d'un poids corporel inférieur à 30 kg), ou par 162 mg par voie s.c. toutes les 2 semaines (patients d'un poids corporel  $\geq 30$  kg) ou par 162 mg par voie s.c. toutes les 3 semaines (patients d'un poids corporel inférieur à 30 kg).

**Tableau 7: Paramètres PC attendus (moyenne  $\pm$  ET) à l'état d'équilibre après administration i.v. ou s.c. chez les patients atteints d'AJIp**

	i.v.		s.c.	
<b>Paramètres PC du TCZ</b>	<b>8 mg/kg toutes les 4 semaines ≥ 30 kg</b>	<b>10 mg/kg toutes les 4 semaines inférieur à 30 kg</b>	<b>162 mg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg</b>	<b>162 mg toutes les 3 semaines inférieur à 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C <sub>moyenne</sub> (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Rapport d'accumulation pour la C <sub>max</sub>	1,04	1,01	1,72	1,32
Rapport d'accumulation pour la C <sub>trough</sub>	2,22	1,43	3,58	2,08
Rapport d'accumulation pour la C <sub>moyenne</sub> ou l'AUC <sub>T</sub> *	1,16	1,05	2,04	1,46

\* T = 4 semaines dans le schéma posologique i.v. et 2 semaines ou 3 semaines dans le schéma posologique s.c.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Pharmacologie de sécurité

Fondées sur des études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité, les données précliniques n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme.

#### Carcinogénicité/ Toxicité sur la reproduction

Il n'a pas été mené d'études sur la carcinogénicité et la fertilité avec le tocilizumab, car il n'existe pas de modèle utilisable pour des anticorps ne réagissant pas aux récepteurs de l'IL-6 de rongeurs.

Les données précliniques disponibles montrent que l'IL-6 intervient dans la progression et la résistance à l'apoptose de différents types de tumeurs, suggérant ainsi qu'en cas de traitement par le tocilizumab, le risque d'une initiation tumorale et/ou de croissance tumorale ne peut être formellement exclu. Lors d'une étude de toxicité de 6 mois sur des singes Rhésus ainsi que sur des souris knock-out pour l'IL-6, aucune lésion proliférative n'a été mise en évidence.

Les données précliniques disponibles suggèrent que le traitement par le tocilizumab n'a pas d'influence sur la fertilité. Lors d'une étude de toxicité sur des singes Rhésus, aucun effet sur l'activité endocrine ou sur les organes du système reproducteur n'a été observé. Chez des souris n'exprimant pas l'IL-6, la fonction reproductrice n'a pas été affectée.

L'administration de tocilizumab à des guenons Rhésus au stade précoce de la grossesse n'a entraîné aucune conséquence délétère directe ou indirecte sur la grossesse ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Toutefois, à des concentrations systémiques élevées (plus de 100 fois plus élevées que les concentrations utilisées chez l'être humain) obtenues lors de l'administration cumulative de 50 mg/kg de poids corporel, une légère augmentation, par rapport au placebo ou aux doses moins élevées, des cas d'avortements/de mort de l'embryon ou du fœtus a été constatée. Bien que l'IL-6 ne joue pas un rôle important dans la croissance fœtale ou dans le contrôle immunologique de l'interface entre la mère et le fœtus, une interaction avec le tocilizumab ne peut pas être exclue.

Chez les souris en période de lactation, l'excrétion d'un anticorps succédané du tocilizumab d'origine murine dans le lait maternel a été constatée après son administration unique par voie intraveineuse.

Le traitement de souris juvéniles par un analogue murin n'a entraîné aucune toxicité, en particulier pas d'altération de la croissance du squelette, des fonctions immunitaires et de la maturation sexuelle. Le profil

de sécurité non-clinique du tocilizumab chez des singes *Cynomolgus* ne suggère pas de différence entre les voies d'administration s.c. et i.v.

Il n'a pas été entrepris d'essais précliniques portant sur la combinaison tocilizumab/méthotrexate.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique *dodécahydrate*, phosphate monosodique dihydrate, eau pour injections.

### **6.2 Incompatibilités**

A l'exception de la solution stérile de chlorure de sodium 0,9% mentionnée dans la rubrique «Remarques concernant la manipulation», Actemra ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Aucune incompatibilité entre Actemra et les poches ou systèmes pour perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène n'a été mise en évidence.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur le récipient.

Après ouverture :

Après la dilution dans une solution de chlorure de sodium 0,9% (w/v), la stabilité *in-use* tant chimique que physique de la solution pour perfusion a été démontrée pour une durée de 24 heures à 30 °C.

La solution pour perfusion diluée ne contenant pas d'agents conservateurs, celle-ci devrait, en raison de considérations microbiologiques, être utilisée immédiatement après avoir été préparée. Si celle-ci ne peut pas être directement administrée, les délais de conservation et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur; le délai de conservation ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à 2-8 °C, sauf si la dilution a eu lieu sous conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver la solution à diluer au réfrigérateur (2-8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre transparent de type I, bouchon en butyle, capsule en alu, disque en plastique, vert type flip off

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Actemra est livré en flacons apyrogènes, sans agents conservateurs, pour usage unique.

1) Prélevez sous conditions d'asepsie, dans un ou plusieurs flacons non entamés et à l'aide d'une seringue non utilisée, le volume d'Actemra nécessaire (une dose de 8 mg/kg de poids corporel correspond à 0,4 ml/kg de poids corporel, de 10 mg/kg à 0,5 ml/kg, de 12 mg/kg à 0,6 ml/kg). Le reste de médicament dans le flacon doit être jeté.

2) Avec une autre seringue non utilisée, prélevez le même volume d'une solution isotonique de chlorure de sodium (solution stérile et apyrogène de chlorure de sodium 0,9% (w/v)) que le volume d'Actemra nécessaire à partir d'une poche pour perfusion de 100 ml (pour les patients  $\geq 30$  kg) ou d'une poche pour perfusion de 50 ml (pour les patients avec AJIp ou AJIs  $< 30$  kg).

3) Toujours sous conditions d'asepsie, introduisez le volume d'Actemra prélevé auparavant dans les poches pour perfusion de 100 ml ou 50 ml mentionnées ci-dessus. La préparation ainsi obtenue contient désormais la quantité de tocilizumab nécessaire dans un volume total de 100 ml ou de 50 ml de solution de chlorure de sodium 0,9%.

4) Afin de bien mélanger la solution, retournez avec précaution la poche pour perfusion pour éviter la formation de mousse.

5) Les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale devraient faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou de modifications de la coloration.

Seules des solutions claires ou opalescentes, incolores ou jaune clair et sans particules en suspension peuvent être utilisées pour les perfusions.

6) Les restes de médicament non utilisés (concentré ou solution diluée pour perfusion) doivent être jetés et éliminés conformément aux prescriptions en vigueur.

**Élimination des médicaments non utilisés ou périmés**

La libération de préparations pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite à un minimum. Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usagées et leur élimination avec les ordures ménagères doit être évitée. Au terme du traitement ou après la date de péremption, les médicaments non utilisés doivent être restitués dans leur emballage d'origine à l'endroit où ils ont été remis (chez le médecin ou en pharmacie) pour être éliminés de façon appropriée.

*Élimination du matériel*

Il convient de rendre attentifs les patients au fait qu'ils doivent impérativement se conformer aux points suivants concernant l'utilisation et l'élimination de la seringue prête à l'emploi et du dispositif de sécurité de l'aiguille ainsi que du stylo prérempli:

- Les seringues prêtes à l'emploi et les stylos préremplis ne doivent pas être réutilisés.
- Toutes les seringues prêtes à l'emploi et tous les stylos préremplis usagé(s) doivent être jeté(e)s dans un container spécial (conteneur de sécurité à voie unique et imperçable).
- Conserver le conteneur pour aiguille hors de la portée des enfants.
- Les conteneurs pour aiguilles usagées ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères; ils doivent être éliminés conformément aux indications du médecin ou du pharmacien.

Pour une utilisation à domicile, les patients devront se procurer un conteneur de sécurité imperçable destiné à l'élimination des seringues prêtes à l'emploi et des stylos préremplis usagés.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Pharma (Schweiz) AG

Gartenstrasse 9

CH-4025 Basel

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Actemra®80mg/4ml.....AMM N° 6993201H

Actemra®200mg/10ml.....AMM N° 6993202H

Actemra®400mg/20ml.....AMM N°6993203H

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Actemra®80mg/4ml.....Date obtention AMM :18/03/2013 1<sup>er</sup> renouvellement : 18/03/2018

Actemra®200mg/10ml.....Date obtention AMM :18/03/2013 1<sup>er</sup> renouvellement : 18/03/2018

Actemra®400mg/20ml.....Date obtention AMM :18/03/2013 1<sup>er</sup> renouvellement : 18/03/2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Février 2020

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet

## **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A/Produit Hospitalier