



Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Mai 2017

Médicament	sarilumab (Kevzara)
Indication	Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou des antirhumatismes modificateurs de la maladie biologiques ou non biologiques.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Solution à 150 mg/1,14 ml ou à 200 mg/1,14 ml dans des seringues préremplies
Date de l'avis de conformité	Le 12 janvier 2017
Fabricant(s)	Sanofi Genzyme

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

SOMMAIRE

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'arthropathie inflammatoire la plus courante; elle se caractérise par l'enflure et la sensibilité ou la douleur articulaire et la destruction des articulations synoviales, entraînant une incapacité grave et la mortalité prématurée^{1,2}. Le sarilumab est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 6 indiqué dans le traitement de la PR évolutive modérée ou grave chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques. Le sarilumab peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou un autre ARMM non biologique.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du sarilumab dans le traitement de la PR évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou qui est intolérant à un ou des ARMM biologiques ou non biologiques.

Études retenues

La revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu qui étudient l'innocuité et l'efficacité du sarilumab dans le traitement de la PR évolutive modérée ou grave. Il s'agit d'un essai clinique comparatif avec placebo de 24 semaines (TARGET; N = 546), d'un essai clinique comparatif avec placebo de 52 semaines (MOBILITY; N = 1 197) et de deux essais cliniques comparatifs avec traitement de référence de 24 semaines (adalimumab pour l'étude MONARCH; N = 369 et tocilizumab pour l'étude ASCERTAIN; N = 202). Les études MOBILITY et MONARCH ont recruté des patients qui ont été traités déjà par le MTX, tandis que les études TARGET et ASCERTAIN ont recruté des patients traités auparavant par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha. Les études examinent le sarilumab en monothérapie (MONARCH), combiné avec le MTX (MOBILITY) ou combiné avec un ARMM non biologique (ASCERTAIN et TARGET). Les études ont chacune déterminé plusieurs résultats d'intérêt principaux aux fins de l'évaluation de l'efficacité, notamment la réponse ACR 20 (critères de l'American College of Rheumatology [ACR]), l'indice Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI), l'indice d'activité de la maladie selon la vitesse de sédimentation érythrocytaire (DAS 28-VES) et le modified Total Sharp Score (mTSS). Les principaux aspects d'intérêt dans l'essai clinique ASCERTAIN sont l'innocuité et la tolérabilité; cependant, aucune comparaison statistique n'est effectuée sous aucun des aspects entre le sarilumab et le tocilizumab. Par conséquent, on ne peut tirer de conclusion des données de l'essai clinique ASCERTAIN.

Trois études (MOBILITY, TARGET et ASCERTAIN) répartissent les patients de manière aléatoire dans deux groupes de sarilumab (150 mg ou 200 mg toutes les 2 semaines). La posologie recommandée est de 200 mg toutes les 2 semaines, mais la dose réduite de 150 mg est recommandée en présence de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques. Dans sa revue systématique, le PCEM s'en tient principalement à la posologie autorisée par Santé Canada et, comme dans ces essais cliniques la dose de 150 mg n'est pas réservée à ceux qui éprouvent les effets indésirables mentionnés ci-dessus, il met l'accent sur les données ayant trait à l'efficacité et à l'innocuité du sarilumab à raison de 200 mg toutes les 2 semaines.

Le protocole des deux essais cliniques comparatifs avec placebo autorise l'arrêt hâtif du traitement assigné en cas d'inefficacité la semaine 16 dans l'étude MOBILITY ou la semaine 12 dans l'étude TARGET, c'est-à-dire s'il n'y a pas une amélioration minimale de 20 % sur le plan du nombre d'articulations enflées ou douloureuses à deux consultations consécutives ou s'il est clairement établi sous un autre aspect que le traitement est inefficace de l'avis du chercheur. Ces patients sont alors admissibles à un traitement de secours en mode ouvert par le sarilumab. Ce traitement de secours est plus fréquent dans les groupes du placebo (39,3 % à 34,8 %) que dans les groupes du sarilumab (12,9 % à 14,1 %).

Effacité

Réponse clinique

Dans les essais cliniques MOBILITY et TARGET, le sarilumab est associé à une amélioration statistiquement significative de la proportion de patients présentant une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 en 24 semaines comparativement au placebo ($P < 0,0001$ dans tous les cas). Dans l'essai clinique MONARCH, le sarilumab est associé à une augmentation statistiquement significative de la proportion de patients manifestant une réponse ACR 20 (rapport de cotes [RC] de 1,800; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,168 à 2,773), ACR 50 (RC de 1,976; IC à 95 % de 1,289 à 3,028) ou ACR 70 (RC de 2,286; IC à 95 % de 1,300 à 4,020) comparativement à l'adalimumab. [REDACTED]

[REDACTED]. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que les différences entre le sarilumab et le placebo ou l'adalimumab sont importantes sur le plan clinique. La supériorité du sarilumab sur l'adalimumab est établie seulement dans l'essai clinique où les deux médicaments sont utilisés en monothérapie. Une étude clinique antérieure (PREMIER) a démontré que l'adalimumab est plus efficace s'il est combiné avec le MTX que s'il est utilisé seul, en monothérapie³.

Progression radiographique

Au terme de 52 semaines de traitement dans l'étude MOBILITY, le sarilumab est associé à une différence statistiquement significative de score mTSS comparativement au placebo (0,25 versus 2,78; $P < 0,0001$) et à une proportion de patients sans signes radiographiques de progression de la maladie statistiquement plus grande qu'avec le placebo (55,6 % versus 38,7 %; RC de 2,001; IC à 95 % de 1,506 à 2,660). Bien que, en 52 semaines de traitement, le sarilumab soit associé à une variation statistiquement moindre du mTSS que celle produite avec le placebo, la différence ne dépasse pas l'écart minimal d'importance clinique, cité dans la documentation publiée, qui va de 3,0 à 4,6 unités.

Activité de la maladie et rémission

Dans les deux études MOBILITY et TARGET, le traitement par le sarilumab se traduit par une amélioration statistiquement significative de l'indice DAS 28 en fonction de la protéine C réactive (CRP) en 24 semaines (différence moyenne par les moindres carrés [DM MC] respective de [REDACTED] et de -1,444 [IC à 95 % de -1,752 à -1,135]) comparativement au placebo. Dans l'étude MONARCH, le sarilumab est associé à une amélioration statistiquement plus grande de l'indice DAS 28-VSE (DM MC de -1,077; IC à 95 % de -1,361 à -0,793) et de l'indice DAS 28-CRP (DM MC de -0,884; IC à 95 % de -1,138 à -0,629) par rapport à l'adalimumab. Les patients traités par le sarilumab sont également plus susceptibles d'être en rémission DAS 28-CRP (c.-à-d. score $< 2,6$), et ce, dans une mesure statistiquement significative, que les patients prenant le placebo (respectivement RC de 5,801; IC à 95 % de 2,948 à 11,413 et RC de 4,690; IC à 95 % de 3,176 à 6,926 dans les études TARGET

et MOBILITY) et que les patients traités par l'adalimumab (RC de 3,314; IC à 95 % de 1,973 à 5,566 dans l'étude MONARCH). [REDACTED]

Le sarilumab est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice Clinical Disease Activity Index (CDAI) [REDACTED] et comparativement à l'adalimumab en 24 semaines dans l'étude MONARCH (DM MC de -3,741; IC à 95 % de -6,016 à -1,466). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sarilumab et l'adalimumab pour ce qui est de la proportion de patients présentant une réponse CDAI la semaine 12 (RC de 1,935; IC à 95 % de 0,695 à 5,382); cependant, la différence est statistiquement significative la semaine 24 (RC de 2,869; IC à 95 % de 0,981 à 8,389).

État physique fonctionnel

Le sarilumab est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice HAQ-DI comparativement au placebo dans l'étude TARGET (DM MC de -0,210; IC à 95 % de -0,325 à -0,095) et dans l'étude MOBILITY (DM MC de -0,258; IC à 95 % de -0,336 à -0,181), et il en va de même comparativement à l'adalimumab dans l'étude MONARCH (DM MC de -0,182; IC à 95 % de -0,305 à -0,059). [REDACTED]

[REDACTED] L'écart minimal d'importance clinique pour l'échelle HAQ-DI est estimé à 0,22. La proportion de patients dont l'indice HAQ-DI varie de plus de 0,22 la semaine 24 est statistiquement plus grande avec le sarilumab qu'avec le placebo la semaine 12 dans l'étude TARGET (RC de 1,613; IC à 95 % de 1,058 à 2,461) et la semaine 16 dans l'étude MOBILITY (RC de 1,758; IC à 95 % de 1,323 à 2,337) et qu'avec l'adalimumab la semaine 24 dans l'étude MONARCH (RC de 1,747; IC à 95 % de 1,147 à 2,663).

Qualité de vie liée à la santé et fatigue

Comparativement au placebo, le sarilumab produit une amélioration statistiquement significative de la note au sommaire de l'état physique du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36) en 24 semaines dans l'étude TARGET (DM MC de 4,075; IC à 95 % de 2,305 à 5,846) et dans l'étude MOBILITY (DM MC de 3,201; IC à 95 % de 1,978 à 4,423). Il y a une différence statistiquement significative entre le sarilumab et le placebo, favorable au premier, quant à la variation de la note au sommaire de l'état mental du SF-36 en 24 semaines dans l'étude MOBILITY (DM MC de 4,271; IC à 95 % de 2,761 à 5,781); toutefois, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux dans l'étude TARGET (DM MC de 2,013; IC à 95 % de -0,282 à 4,309). Comparativement au placebo, le sarilumab produit une plus grande amélioration selon le sommaire de l'état physique du SF-36 (DM MC de 3,530; IC à 95 % de 2,164 à 4,897) et le sommaire de l'état mental (DM MC de 2,896; IC à 95 % de 1,199 à 4,593) en 52 semaines dans l'étude MOBILITY. Dans l'étude MONARCH, le traitement par le sarilumab est associé à une différence statistiquement significative au sommaire de l'état physique du SF-36 en 24 semaines comparativement au traitement par l'adalimumab (DM MC de 2,650; IC à 95 % de 1,147 à 4,153); toutefois, il n'y a pas de différence entre le sarilumab et l'adalimumab pour ce qui est du sommaire de l'état mental du SF-36 au terme de 24 semaines (DM MC de 1,036; IC à 95 % de -1,061 à 3,132). Les différences entre le sarilumab et le placebo ou l'adalimumab quant au sommaire de l'état physique du SF-36 dépassent la limite inférieure de la fourchette de 2,5 à 5 unités, citée couramment à titre d'écart minimal d'importance clinique.

Par comparaison avec le placebo, le traitement par le sarilumab se traduit par une plus grande amélioration à la sous-échelle de la fatigue de l'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) en 24 semaines dans l'étude TARGET (DM MC de 3,246; IC à 95 % de 1,037 à 5,456) et en 24 et 52 semaines dans l'étude MOBILITY (respectivement DM MC de 3,351; IC à 95 % de 2,092 à 4,611 et DM MC de 3,148; IC à 95 % de 1,746 à 4,551). Dans l'étude MONARCH, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le sarilumab et l'adalimumab en ce qui a trait à la variation de la note de la sous-échelle de la fatigue de l'échelle FACIT en 24 semaines.

Effets néfastes

Incidents indésirables

La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins est plus grande dans le groupe du sarilumab que dans le groupe du placebo des études MOBILITY (78,1 % versus 61,6 %) et TARGET (65,2 % versus 49,7 %). Dans les essais cliniques comparatifs avec traitement de référence, cette proportion est semblable dans les groupes du sarilumab et de l'adalimumab de l'étude MONARCH (64,1 % versus 63,6 %), alors qu'elle est légèrement plus grande avec le sarilumab qu'avec le tocilizumab dans l'étude ASCERTAIN (70,6 % versus 66,7 %). Comparativement au placebo, les patients traités par le sarilumab qui subissent un incident indésirable classé comme étant une infection ou une infestation sont en plus grande proportion (39,6 % versus 31,1 % dans l'essai clinique MOBILITY et 30,4 % versus 26,5 % dans l'essai clinique TARGET). Dans l'étude MONARCH, les infections et les infestations dans les groupes du sarilumab et de l'adalimumab touchent une proportion de patients semblable (28,8 % versus 27,7 %) et [REDACTED]. Les incidents indésirables gastro-intestinaux sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo (15,1 % versus 10,8 % dans l'étude MOBILITY et [REDACTED]) et [REDACTED]. [REDACTED], l'aggravation de la PR est un incident indésirable moins fréquent avec le sarilumab qu'avec [REDACTED], qu'avec l'adalimumab (0,5 % versus 3,8 %) et qu'avec le tocilizumab (0 % versus 5,9 %).

En consultation avec le clinicien expert, le PCEM a choisi de prêter une attention particulière aux incidents indésirables que sont les infections graves, la neutropénie, les tumeurs malignes, les accidents cardiovasculaires majeurs, l'anaphylaxie, la perforation gastro-intestinale, la toxicité hépatique et la dyslipidémie dans sa revue systématique. Voici le résumé des résultats à ce propos :

- Dans les études de 24 semaines, la proportion de patients présentant une infection grave est la même dans les groupes du sarilumab et du placebo de l'étude TARGET (1,1 % pour les deux), dans les groupes du sarilumab et de l'adalimumab de l'étude MONARCH (1,1 % pour les deux) et dans les groupes du sarilumab et du tocilizumab de l'étude ASCERTAIN (2,0 % pour les deux); toutefois, cette proportion est plus grande dans le groupe du sarilumab que dans le groupe du placebo de l'étude MOBILITY de 52 semaines (4,0 % versus 2,3 %).
- La neutropénie (nombre absolu de neutrophiles au-dessous de la limite inférieure de la fourchette normale) est plus fréquente avec le sarilumab qu'avec le placebo (14,4 % versus 0,2 % dans l'étude MOBILITY et 12,5 % versus 1,1 % dans l'étude TARGET), qu'avec l'adalimumab (13,6 % versus 0,5 %) et qu'avec le tocilizumab (15,7 % versus 3,9 %).
- Les tumeurs malignes sont rares dans les études examinées, leur fréquence va de 0 % à 0,7 % avec le sarilumab et de 0,2 % à 0,6 % avec le placebo. Aucun cas de cancer n'est rapporté dans l'essai

clinique ASCERTAIN et un patient traité par l'adalimumab a présenté une tumeur maligne dans l'essai clinique MONARCH.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Dans son évaluation de l'innocuité, le fabricant regroupe la diverticulite, l'ulcération gastro-intestinale et la perforation gastro-intestinale sous le même vocable comme paramètre d'intérêt. [REDACTED]
- L'élévation des lipides (c.-à-d. incidents indésirables notés comme étant de l'hypertriglycémie, de l'hypercholestérolémie, une hausse des triglycérides, de la dyslipidémie, une hausse du cholestérol, une hausse des lipoprotéines de haute densité ou une hausse des lipoprotéines de basse densité) [REDACTED]. Dans les deux essais cliniques comparatifs avec traitement de référence, la proportion de patients présentant une élévation du taux de lipides est moindre avec le sarilumab qu'avec l'adalimumab (1,6 % versus 4,3 %) [REDACTED].
- Les études examinées ne mentionnent pas de cas d'anaphylaxie.

Incidents indésirables graves

Les incidents indésirables graves sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo (11,3 % versus 5,4 % dans l'étude MOBILITY et 5,4 % versus 3,3 % dans l'étude TARGET). La proportion de patients subissant un incident indésirable grave à tout le moins est semblable pour le sarilumab et l'adalimumab (4,9 % versus 6,5 %) et pour le sarilumab et le tocilizumab (5,9 % versus 6,9 %). Les incidents indésirables graves classés comme étant des infections ou des infestations sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo dans l'étude MOBILITY (4,0 % versus 2,3 %); toutefois, dans l'étude TARGET, la proportion est la même dans les groupes du sarilumab et du placebo (1,1 % pour les deux). Il n'y a pas de différence entre les groupes d'intervention quant à la proportion de patients aux prises avec une infection grave à tout le moins dans l'étude MONARCH (1,1 % dans chaque groupe) et dans l'étude ASCERTAIN (2,0 % dans chaque groupe).

Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables

Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo (13,9 % versus 4,7 % dans l'étude MOBILITY et 9,2 % versus 4,4 % dans l'étude TARGET). La proportion de patients qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables est semblable pour le sarilumab et l'adalimumab dans l'étude MONARCH (6,0 % versus 7,1 %) et plus grande pour le sarilumab que pour le tocilizumab dans l'étude ASCERTAIN (15,7 % versus 3,9 %).

Place du médicament dans le traitement

Dans ses lignes directrices sur la prise en charge de la PR, la Société canadienne de rhumatologie favorise la stratégie thérapeutique axée sur un objectif, celui-ci étant la rémission ou, si cela n'est pas possible, la faible activité de la maladie⁴. En dépit des avancées des connaissances sur la pathogénie de la maladie et l'offre d'options thérapeutiques, il existe encore d'importants besoins à combler dans la prise en charge de cette maladie. Mentionnons, à titre d'exemple, la réponse insuffisante aux

traitements actuels, l'absence de données sur les pratiques exemplaires dans le passage d'un médicament biologique à un autre, l'absence de caractéristiques cliniques et de biomarqueurs indicatifs de la réponse thérapeutique, le profil d'innocuité des médicaments offerts actuellement, la persistance de l'effet et l'adhésion aux traitements actuels⁵.

Habituellement, les principaux résultats d'intérêt dans les essais cliniques portant sur des traitements de la PR sont les taux de réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70, qui représentent une mesure de l'amélioration graduelle relative sur le plan des signes et des symptômes précis de la maladie. Or, ces résultats ont moins de pertinence dans la pratique en rhumatologie en 2016, car les cliniciens ne sont plus tant à la recherche d'une amélioration graduelle que d'une rémission. D'autant plus que le sarilumab a fait la preuve que non seulement il procure une amélioration importante du taux de réponse chez des patients jamais traités encore par un médicament biologique et chez des patients qui ont été traités déjà par un médicament biologique, mais qu'il est à l'origine de taux de rémission notables, ce qui correspond mieux à ce à quoi l'on s'attend dans la pratique clinique en conditions réelles. En monothérapie, le sarilumab produit une amélioration statistiquement significative des taux de réponse comparativement à l'adalimumab employé seul. Bien que certains feront valoir que l'essai clinique en question est teinté d'un biais favorable au sarilumab, puisqu'il est établi que l'adalimumab est plus efficace combiné au MTX qu'en monothérapie³, il importe de préciser que de nombreux patients ne sont pas fidèles au traitement par le MTX⁶. La supériorité démontrée du sarilumab sur l'un des médicaments biologiques les plus couramment utilisés en premier dans le traitement de la PR illustre à quel point il constitue un ajout important à l'arsenal thérapeutique, fort utile dans la prise en charge de la PR dans la pratique clinique notamment pour les nombreux patients qui n'adhèrent pas au traitement par le MTX. En outre, l'on constate de bons taux de réponse au sarilumab chez les patients pour qui un médicament biologique a échoué auparavant. Ces cas sont difficiles à traiter parce que le taux de réponse au traitement tend à diminuer après le premier médicament biologique. C'est ainsi que le sarilumab pourrait être fort utile non seulement chez les patients jamais traités par un médicament biologique, mais également chez les patients pour qui un médicament biologique n'a pas été efficace.

Il n'y a pas d'indicateurs prévisionnels permettant de savoir quels patients seront les plus susceptibles de répondre à un médicament employé dans le traitement de la PR; donc, il est difficile de déterminer des critères de sélection des patients à qui prescrire le sarilumab, outre ceux voulant qu'ils soient atteints de PR évolutive (c.-à-d. ceux dont la maladie n'est pas en rémission ou à un faible degré d'activité) et qu'ils aient subi un échec avec le MTX, un traitement biologique ou les deux. D'après les résultats de l'essai clinique TARGET⁷, il est fort probable que la communauté clinique œuvrant à la prise en charge de la PR voit le sarilumab comme l'un des médicaments de prédilection à utiliser après l'échec d'un médicament biologique; cependant, d'autres données comparant le passage d'un traitement à un autre sont nécessaires pour appuyer cette approche.

Conclusion

La revue systématique du PCEM couvre quatre essais cliniques comparatifs randomisés à double insu qui étudient l'innocuité et l'efficacité du sarilumab dans le traitement de la PR évolutive modérée ou grave. Trois études comparatives, à répartition aléatoire et à double insu démontrent que le sarilumab produit, dans une mesure statistiquement significative et importante sur le plan clinique, une réponse clinique (ACR 20, ACR 50 ou ACR 70), une rémission clinique (DAS 28 < 2,6) et une amélioration de la capacité physique fonctionnelle (HAQ-DI) comparativement au placebo (MOBILITY et TARGET) ou à l'adalimumab (MONARCH). Les essais cliniques comparatifs avec placebo étudient l'efficacité et l'innocuité du

sarilumab combiné avec le MTX ou un autre ARMM; l'étude comparative avec adalimumab évalue les deux médicaments utilisés seuls. La progression radiographique de la maladie est évaluée à l'aide du mTSS, et le sarilumab est associé à une augmentation statistiquement moindre du mTSS en 52 semaines de traitement comparativement au placebo; toutefois, l'essai clinique MOBILITY est sans doute trop court pour observer et conclure que le traitement par le sarilumab amène une amélioration d'importance clinique du point de vue de la progression radiographique de la maladie. Par comparaison avec le placebo et l'adalimumab, le sarilumab est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du score au sommaire de l'état physique du SF-36.

Le traitement par le sarilumab comporte un risque accru de neutropénie, de thrombopénie, d'élévation des enzymes hépatiques et de hausse des taux de lipides; par conséquent, la surveillance systématique des neutrophiles, des plaquettes et des enzymes hépatiques est recommandée. Les incidents indésirables graves sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo (11,3 % versus 5,4 % dans l'étude MOBILITY et 5,4 % versus 3,3 % dans l'étude TARGET). Pour ce qui est de la proportion de patients subissant un incident indésirable grave, elle est semblable pour le sarilumab et l'adalimumab (4,9 % versus 6,5 %) et pour le sarilumab et le tocilizumab (5,9 % versus 6,9 %). Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents avec le sarilumab qu'avec le placebo (9,2 % à 13,9 % versus 4,4 % à 4,7 %) et qu'avec le tocilizumab (15,7 % versus 3,9 %), mais ils sont sensiblement de la même proportion pour le sarilumab et l'adalimumab (6,0 % versus 7,1 %). Les études examinées dans la revue systématique sont de brève durée, et nombre d'incidents indésirables d'intérêt particulier sont rares dans ces études.



SOMMAIRE DU PCEM SUR KEVZARA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC PLACÉBO

Critère d'évaluation	Moment (semaines)	Paramètre	TARGET		MOBILITY	
			PLA + ARMM	SARI + ARMM	PLA + MTX	SARI + MTX
ACR 20	24	n (%)	61 (33,7)	112 (60,9)	133 (33,4)	265 (66,4)
		RC (IC à 95 %)	3,284 (2,108 à 5,115)		3,975 (2,957 à 5,344)	
		valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
ACR 50	24	n (%)	33 (18,2)	75 (40,8)	66 (16,6)	182 (45,6)
		RC (IC à 95 %)	3,374 (2,045 à 5,566)		4,269 (3,064 à 5,948)	
		valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
ACR 70	24	n (%)	13 (7,2)	30 (16,3)	29 (7,3)	99 (24,8)
		RC (IC à 95 %)	2,653 (1,308 à 5,383)		4,280 (2,743 à 6,678)	
		valeur P	0,0056		< 0,0001	
HAQ-DI	12 16 ^a	moyenne initiale (ÉT)	1,78 (0,64)	1,82 (0,62)	1,61 (0,65)	1,69 (0,63)
		DM MC (IC à 95 %)	-0,210 (-0,325 à -0,095)		-0,258 (-0,336 à -0,181)	
		valeur P	0,0004		< 0,0001	
DAS 28-CRP < 2,6	24	n (%)	13 (7,2)	53 (28,8)	40 (10,1)	136 (34,1)
		RC (IC à 95 %)	██████████		██████████	
		valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
mTSS	52	moyenne initiale (ÉT)	Pas évalué		48,01 (65,23)	46,34 (57,43)
		variation moyenne (ÉT)			2,78 (7,73)	0,25 (4,61)
		valeur P			< 0,0001	
mTSS (pas de progression)	52	N (%)	Pas évalué		154 (38,7 %)	222 (55,6 %)
		RC (IC à 95 %)			██████████	
					< 0,0001	
CDAI	24	moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	██████████	██████████
		DM MC (IC à 95 %)	██████████		██████████	
		valeur P	██████████		██████████	
Sommaire état physique SF-36	24	moyenne initiale (ÉT)	29,73 (7,76)	29,36 (6,71)	32,15 (7,01)	31,24 (6,90)
		DM MC (IC à 95 %)	4,075 (2,305 à 5,846)		3,201 (1,978 à 4,423)	
		valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
Sommaire état mental SF-36	24	moyenne initiale (ÉT)	38,52 (12,62)	39,08 (11,40)	37,82 (10,55)	38,92 (11,75)
		DM MC (IC à 95 %)	2,013 (-0,282 à 4,309)		4,271 (2,761 à 5,781)	
		valeur P	0,0854		< 0,0001	
ÉVA EQ-5D	24	moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	██████████			
		valeur P	██████████			
Utilité EQ-5D	24	moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	██████████			
		valeur P	██████████			
FACIT-Fatigue	24	moyenne initiale (ÉT)	24,00 (10,42)	23,71 (10,17)	27,24 (9,99)	26,16 (10,46)
		DM MC (IC à 95 %)	3,246 (1,037 à 5,456)		3,351 (2,092 à 4,611)	

SOMMAIRE DU PCEM SUR KEVZARA

		valeur <i>P</i>	0,0040	< 0,0001
--	--	-----------------	--------	----------

ACR = American College of Rheumatology; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS 28-CRP = indice d'activité de la maladie DAS 28 en fonction du taux de protéine C réactive (CRP); DM MC = différence moyenne par les moindres carrés; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogique; FACIT = échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire–Disability Index; IC = intervalle de confiance; mTSS = modified Total Sharp Score; MTX = méthotrexate; n = nombre de patients; PLA = placebo; RC = rapport de cotes; SARI = sarilumab; SF-36 = Short Form (36) Health Survey.

^aLa variation de l'indice d'invalidité selon le HAQ-DI est évaluée la semaine 12 dans l'étude TARGET et la semaine 16 dans l'étude MOBILITY.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE

Critère d'évaluation	Moment (semaines)	Paramètre	MONARCH		ASCERTAIN	
			Adalimumab	SARI	TOC + ARMM	SARI + ARMM
ACR 20	24	n (%)	108 (58,4)	132 (71,7)		
		RC (IC à 95 %)	1,800 (1,168 à 2,773)		PI	
		valeur P	0,0074		PI	
ACR 50	24	n (%)	55 (29,7)	84 (45,7)		
		RC (IC à 95 %)	1,976 (1,289 à 3,028)		PI	
		valeur P	0,0017		PI	
ACR 70	24	n (%)	22 (11,9)	43 (23,4)		
		RC (IC à 95 %)	2,286 (1,300 à 4,020)		PI	
		valeur P	0,0036		PI	
HAQ-DI	24	moyenne initiale (ÉT)	1,62 (0,64)	1,64 (0,54)		
		DM MC (IC à 95 %)	-0,182 (-0,305 à -0,059)		PI	
		valeur P	0,0037		PI	
DAS 28-CRP < 2,6	24	n (%)				
		RC (IC à 95 %)			PI	
		valeur P			PI	
CDAI	24	moyenne initiale (ÉT)	42,00 (11,76)	43,52 (11,94)	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	-3,741 (-6,016 à -1,466)			
		valeur P	0,0013			
Sommaire de l'état physique SF-36	24	moyenne initiale (ÉT)	31,53 (6,48)	30,77 (6,09)	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	2,650 (1,147 à 4,153)			
		valeur P	0,0006			
Sommaire de l'état mental SF-36	24	moyenne initiale (ÉT)	36,93 (11,59)	36,43 (10,43)	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	1,036 (-1,061 à 3,132)			
		valeur P	0,3319			
ÉVA EQ-5D	24	moyenne initiale (ÉT)			Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)				
		valeur P				
Utilité EQ-5D-	24	moyenne initiale (ÉT)			Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)				
		valeur P				
FACIT-Fatigue	24	moyenne initiale (ÉT)	24,43 (10,26)	23,59 (8,92)	Pas évalué	
		DM MC (IC à 95 %)	1,768 (-0,137 à 3,674)			
		valeur P	0,0689			

ACR = American College of Rheumatology; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS 28-CRP = indice d'activité de la maladie DAS 28 en fonction du taux de protéine C réactive (CRP); DM MC = différence moyenne par les moindres carrés; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogique; FACIT = échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IC = intervalle de confiance; mTSS = modified Total

SOMMAIRE DU PCEM SUR KEVZARA

Sharp Score; MTX = méthotrexate; n = nombre de patients; PI = pas indiqué; RC = rapport de cotes; SARI = sarilumab; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; TOC = tocilizumab.

Sources : rapports d'étude clinique ASCERTAIN⁸ et MONARCH⁹

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES INCIDENTS INDÉSIRABLES

II n (%)	MOBILITY		TARGET		MONARCH		ASCERTAIN	
	Traitement + MTX		Traitement + ARMM		Monothérapie		Traitement + ARMM	
	Placébo (N = 427)	SARI (N = 424)	Placébo (N = 181)	SARI (N = 184)	ADA (N = 184)	SARI (N = 184)	TOC (N = 102)	SARI (N = 51)
Tous les IIAT	263 (61,6)	331 (78,1)	90 (49,7)	120 (65,2)	117 (63,6)	118 (64,1)	68 (66,7)	36 (70,6)
IIG	23 (5,4)	48 (11,3)	6 (3,3)	10 (5,4)	12 (6,5)	9 (4,9)	7 (6,9)	3 (5,9)
ACEI	20 (4,7)	59 (13,9)	8 (4,4)	17 (9,2)	13 (7,1)	11 (6,0)	4 (3,9)	8 (15,7)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ADA = adalimumab; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; II = incident indésirable; IIAT = incident indésirable apparu au traitement; IIG = incident indésirable grave; MTX = méthotrexate; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients dans l'analyse de l'innocuité; SARI = sarilumab; TOC = tocilizumab.
Sources : rapports d'étude clinique TARGET⁷, MOBILITY¹⁰, ASCERTAIN⁸ et MONARCH⁹