

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

### **TOCILIZUMAB (ACTEMRA – HOFFMANN-LA ROCHE)**

Indication : l'artérite à cellules géantes

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le tocilizumab dans le traitement de l'artérite à cellules géantes chez l'adulte, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

#### **Critères**

- À l'instauration du traitement, ou en cas de rechute, le patient devrait recevoir de la prednisone.
- La durée de la cure de traitement par le tocilizumab devrait se limiter à 52 semaines.

#### **Conditions**

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG).
- Une baisse de prix.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Le 29 mars 2018
Longueur du rapport :	8 pages

**Avis de non-responsabilité** : 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'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle 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.

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.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## TOCILIZUMAB (ACTEMRA — HOFFMANN-LA ROCHE)

Indication : l'artérite à cellules géantes

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le tocilizumab dans le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG) chez l'adulte, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

### Critères

- À l'instauration du traitement ou en cas de rechute, le patient devrait recevoir de la prednisone.
- La durée de la cure de traitement par le tocilizumab devrait être limitée à 52 semaines.

### Conditions

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ACG.
- Une baisse de prix.

### Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu mené auprès de patients atteints d'ACG d'apparition récente ou récidivante (étude GiACTA; N = 251) démontre que la proportion de patientes en rémission soutenue la semaine 52 est statistiquement plus élevée dans le groupe du tocilizumab administré toutes les semaines (56 %) et dans le groupe du tocilizumab administré toutes les deux semaines (53 %), les deux groupes recevant de la prednisone à dose décroissante pendant 26 semaines, que dans le groupe du placebo et de la prednisone à dose décroissante pendant 26 semaines (14 %) et le groupe du placebo et de la prednisone à dose décroissante pendant 52 semaines (18 %). De plus, les résultats de l'analyse de la dose cumulée de prednisone et du délai de première poussée sont également favorables au traitement par le tocilizumab plutôt qu'au placebo. L'essai clinique GiACTA ne détecte pas de signes de toxicité accrue attribuable au tocilizumab.
2. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS évalue que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) ajusté du tocilizumab, au prix indiqué par le fabricant, s'élève à 187 389 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le tocilizumab administré toutes les semaines. Une baisse de prix minimale de 45 % serait nécessaire pour réduire le RCUD révisé à moins de 100 000 \$ l'AVAQ, et cette baisse devrait être d'au moins 65 % pour que le RCUD soit d'environ 50 000 \$ l'AVAQ. Les couts relatifs aux complications du traitement par la prednisone sont éminemment incertains.

### À souligner

- Les données provenant de l'essai clinique GiACTA couvrent une période de traitement de 52 semaines. L'essai se poursuit par une phase de prolongation de 104 semaines en mode ouvert pour évaluer les effets bénéfiques et les risques du traitement au-delà de cette période de 52 semaines. Les patientes en rémission au terme de 52 semaines sont suivies pendant 104 semaines sans traitement par le médicament, tandis que les patientes qui ne sont pas en rémission ont la possibilité de recevoir, sans insu, le tocilizumab à raison de 162 mg en injection sous-cutanée toutes les semaines pendant 104 semaines. Toutefois, les résultats de cette phase n'étaient pas connus au moment du présent examen.
- Pour être admissibles au traitement par le tocilizumab, les patientes de l'essai clinique GiACTA devaient prendre l'équivalent de 20 à 60 mg de prednisone au moment de référence (début de l'étude). Les lignes directrices sur le traitement recommandent l'usage d'un glucocorticoïde en cas de suspicion d'ACG. Par conséquent, le tocilizumab devrait être utilisé avec un corticostéroïde à une dose moyenne ou élevée chez le patient atteint d'ACG d'apparition récente ou récidivante.

### Points de discussion

- L'un des buts importants du traitement par le tocilizumab consiste à prévenir la morbidité associée à l'emploi de longue durée d'un glucocorticoïde à dose moyenne ou élevée. Selon le protocole d'administration de la prednisone dans l'essai clinique GiACTA, il est prévu que la dose de prednisone la semaine 26 soit de 0 mg (dose décroissante pendant 26 semaines) ou de

5 mg, 6 mg ou 7 mg par jour après 26 semaines dans le groupe de la dose décroissante pendant 52 semaines. Les patientes subissant une poussée ou qui ne peuvent respecter le protocole de décroissance de la dose pour cause de maladie active peuvent recevoir la prednisone en traitement adjuvant. La proportion de patientes soumises à un traitement adjuvant par la prednisone dans les groupes du tocilizumab toutes les semaines, du tocilizumab toutes les deux semaines, du placebo (dose décroissante de prednisone pendant 26 semaines) et du placebo (dose décroissante de prednisone pendant 52 semaines) est respectivement de 23 %, de 33 %, de 74 % et de 55 %. Cependant, rien ne dit combien de temps a duré le traitement adjuvant ni quelle était la dose de prednisone. Étant donné l'incertitude quant à l'innocuité et à l'efficacité du tocilizumab chez les patientes qui doivent recevoir longtemps la prednisone à une dose moyenne ou élevée et tenant compte des effets secondaires pertinents et des résultats rapportés par les patientes, le CCEM propose d'envisager de cesser le traitement par le tocilizumab après 26 semaines s'il est impossible de diminuer la dose quotidienne de prednisone en deçà de la dose jugée appropriée par le patient et son médecin.

- Les données de l'essai clinique GiACTA laissent entrevoir que les résultats quant à l'innocuité et à l'efficacité du tocilizumab sont numériquement semblables que le tocilizumab soit administré toutes les semaines ou toutes les deux semaines; la fréquence d'administration aurait une incidence sur les coûts et le RCUD/AVAQ. La monographie du médicament, qui a reçu l'aval de Santé Canada, précise que l'administration à la quinzaine est possible selon des considérations cliniques.
- Habituellement, le traitement de l'ACG est instauré dès le diagnostic clinique. Ce diagnostic peut reposer sur la biopsie ou l'imagerie (p. ex., angiographie par résonance magnétique, angiotomodensitométrie ou tomographie par émission de positons) de l'artère temporale. Toutefois, la sensibilité et la spécificité de l'imagerie dans la détection de l'ACG ne sont pas établies, et il y a un certain nombre de facteurs qui peuvent donner des résultats faux négatifs à la biopsie de l'artère temporale (p. ex., la corticothérapie, des lésions cutanées).
- Il y a une gamme de maladies allant de la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) à l'ACG, et la distinction entre elles n'est pas toujours nette. De l'avis du clinicien expert consulté, il se peut que des médecins prescrivent le tocilizumab hors indication dans le traitement de la PPR et dans d'autres formes de vasculite touchant de gros vaisseaux sanguins.

## Contexte

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 humaine d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'ACG chez l'adulte. Il est offert en seringues préremplies à usage unique à 162 mg/0,9 ml. La posologie recommandée par Santé Canada dans le traitement de l'ACG est de 162 mg en injection sous-cutanée toutes les semaines en association avec un glucocorticoïde à dose décroissante. Selon certaines considérations cliniques, il peut être administré à raison de 162 mg toutes les deux semaines.

## Historique de l'examen du médicament

Le CCEM, qui a examiné déjà le tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la polyarthrite juvénile idiopathique et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, a recommandé ce qui suit :

- Le CCEM recommande de rembourser le tocilizumab en injection sous-cutanée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave chez le patient qui n'a pas répondu suffisamment à un ou des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM), à un ou des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou à une association d'ARMM et d'inhibiteurs du TNF (préparation de tocilizumab pour injection sous-cutanée) (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 19 février 2015).
- Le CCEM recommande de rembourser le tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite juvénile idiopathique en cas de réponse insuffisante à un ou des ARMM (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 19 mars 2014).
- Le CCEM recommande de rembourser le tocilizumab dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive chez les patients âgés de deux ans ou plus lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la corticothérapie systémique (avec ou sans méthotrexate) ne sont pas tolérés ou sont inefficaces (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 19 juillet 2012).
- Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de rembourser le tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à grave chez l'adulte qui n'a pas répondu à un antirhumatisme

modificateur de la maladie (ARMM) et à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha (préparation de tocilizumab pour injection intraveineuse) (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 17 novembre 2010).

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur le tocilizumab et une critique de l'évaluation pharmacoeconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'ACG et de l'information transmise par des groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

## Observations de patients

Un groupe de défense des patients, Arthritis Consumer Experts (ACE), a transmis des commentaires dans le cadre de l'examen de ce médicament. L'information sur le point de vue des patients provient d'une personne atteinte d'ACG et de l'organisme ACE qui côtoie des patients et des chercheurs dans ses activités et de membres du conseil consultatif d'ACE. Voici le résumé des principales observations de ce groupe de défense des patients :

- L'expérience des patients atteints d'ACG et soumis à la corticothérapie varie selon la rapidité et l'étendue de l'atténuation des symptômes. Le groupe de défense des patients a interrogé une femme atteinte d'ACG dont l'état est stable grâce à la prednisone et au méthotrexate et qui est en mesure d'accomplir toutes ses activités courantes. Les effets secondaires de la corticothérapie dont elle fait état sont l'appétit insatiable, la bouffissure du visage et l'insomnie.
- L'organisme ACE mentionne que la prednisone à long terme accroît le risque de maladie cardiovasculaire, d'hypertension et d'ostéoporose.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique de 52 semaines comparatif avec placebo, randomisé et à double insu dont les participantes sont des personnes de 50 ans ou plus atteintes d'ACG (étude GiACTA). La maladie est soit nouvellement diagnostiquée soit récidivante; les patients (N = 251) sont traités par la prednisone à raison de 20 à 60 mg par jour. Ils sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1:1:1 dans les groupes du tocilizumab à la dose de 162 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine, du tocilizumab à la dose de 162 mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines (avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines dans les deux groupes), du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines et du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines. Les participantes sont des femmes de race blanche pour la grande majorité, et l'âge moyen par groupe va de 67,8 à 69,5 ans. La proportion de patientes qui se retirent de l'étude va de 10 % à 18 % selon le groupe d'intervention.

Les données probantes disponibles ne proviennent que d'un seul essai clinique comparatif avec placebo comptant un nombre relativement bas de patientes par groupe d'intervention (50 ou 100).

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné la rémission soutenue, la dose cumulée de prednisone, le délai de poussée, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les effets néfastes.

- La rémission soutenue s'entend de l'absence de poussée après l'induction de la rémission dans les 12 semaines de la répartition aléatoire, qui se maintient de la semaine 12 à la semaine 52. La rémission s'entend également de la normalisation du taux de protéine C réactive (moins de 1 mg/dl).
- La poussée est déterminée par l'investigateur et désigne la réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG ou une vitesse de sédimentation érythrocytaire  $\geq 30$  mm en une heure attribuable à l'ACG.
- La dose cumulée de prednisone est le total des doses de tous les schémas posologiques décroissants, des doses de traitement adjuvant et des doses du médicament prescrit hors de l'étude que la patiente a reçues depuis le moment de référence (début de

l'étude). Le total est établi d'après les registres d'exécution des ordonnances du médicament sur lesquels figurent le nombre de comprimés remis et le nombre de comprimés retournés.

- Le questionnaire Short Form Health Survey 36 (SF-36), questionnaire générique sur la santé utilisé dans les essais cliniques pour mesurer la QVLS. Il comprend huit domaines (capacité fonctionnelle physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perceptions de la santé en général et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs) et deux volets sommaires : l'état physique et l'état mental. Pour chacun des domaines et des volets sommaires, la notation selon l'échelle va de 0 à 100, et plus la note est haute, meilleur est l'état de santé. Selon la documentation publiée, la différence minimale d'importance clinique en général va de 2 à 4 points pour ce qui est des domaines et de 2 à 3 points pour ce qui est des volets sommaires.
- L'évaluation globale de l'activité de la maladie par la patiente s'effectue en fonction d'une échelle visuelle analogique (ÉVA). Les patientes de l'étude GiACTA devaient répondre à la question : « Sur une échelle allant de 0 à 100, quelle note indiquerait les répercussions globales de la maladie (artérite à cellules géantes) sur vous en ce moment? » Le zéro correspond à « aucun effet », tandis que la note de 100 correspond aux « pires répercussions possibles ». Nous n'avons rien repéré dans la documentation au sujet de l'utilisation de l'évaluation globale par la patiente à l'aide d'une ÉVA pour ce qui est de l'ACG.
- Les effets néfastes, soit les événements indésirables, les événements indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables.

Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique est la proportion de patientes en rémission soutenue la semaine 52 après l'induction et l'observance du schéma de prednisone à dose décroissante prévu au protocole. L'étude GiACTA n'a pas la puissance et la durée suffisantes pour évaluer la morbidité à long terme liée à l'ACG et à l'usage de prednisone, dont les fractures et les événements cardiovasculaires, des aspects importants pour les patientes.

## Efficacité

Dans les groupes du tocilizumab administré toutes les semaines et du tocilizumab administré toutes les deux semaines (chacun avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines), la proportion de patientes en rémission soutenue la semaine 52 est respectivement de 56 % et de 53 %, alors que dans les groupes du placebo, l'un avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines, l'autre avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines, cette proportion est respectivement de 14 % et de 18 %. Dans la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter, la proportion de patientes en rémission soutenue la semaine 52 est statistiquement plus grande dans les deux groupes du tocilizumab que dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines, la différence absolue avec le tocilizumab administré toutes les semaines étant de 42 % (intervalle de confiance [IC] à 99,5 % de 18 % à 66 %;  $P < 0,0001$ ) et celle avec le tocilizumab administré toutes les deux semaines étant de 39 % (IC à 99,5 % de 12 % à 66 %;  $P < 0,0001$ ).

En vertu du principal critère d'évaluation secondaire, le tocilizumab, aux deux schémas posologiques, s'avère non inférieur et supérieur au placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines dans la population vue selon l'intention de traiter, l'augmentation absolue de la proportion de patientes en rémission soutenue étant de 38 % (IC à 99,5 % de 18 % à 59 %;  $P < 0,0001$ ) pour le tocilizumab administré toutes les semaines et de 35 % (IC à 99,5 % de 10 % à 60 %;  $P < 0,0002$ ) pour le tocilizumab administré toutes les deux semaines. Pour les deux groupes de tocilizumab, la borne inférieure de l'IC à 99,5 % de la différence de taux de rémission reste bien en deçà de la marge de non-infériorité de -22,5 %.

La dose de prednisone cumulée médiane dans la période de traitement à double insu de 52 semaines (y compris les schémas en dose décroissante prévus, les doses de traitement adjuvant et les doses prescrites en dehors de l'étude) est de 1 862 mg dans les deux groupes du tocilizumab, de 3 296 mg dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines et de 3 818 mg dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines.

Pour ce qui est du délai de première poussée, il s'allonge avec le tocilizumab administré toutes les semaines comparativement aux deux groupes du placebo et avec le tocilizumab administré toutes les deux semaines comparativement au groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines; les rapports des risques instantanés allant de 0,23 à 0,39 et l'IC à 99 % excluant la valeur de l'hypothèse nulle. Cependant, la dose cumulée de prednisone et le délai de première poussée sont des résultats d'intérêt secondaire qui ne figurent pas dans la hiérarchie des analyses statistiques; ils doivent être considérés comme étant de nature exploratoire.

Peu de différences d'importance clinique entre le tocilizumab et le placebo ont été détectées dans la mesure de la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire SF-36 ou à l'évaluation globale par la patiente de l'activité de la maladie selon l'ÉVA. Toutefois, l'essai clinique n'a pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur le plan des résultats rapportés par les patientes et les instruments utilisés ne sont peut-être pas sensibles au changement chez des patientes atteintes d'ACG. Tous les résultats rapportés par les patientes sont hors du cadre hiérarchique d'analyse statistique, et ils sont limités par l'étendue des données manquantes.

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

La plupart des participants de la phase de 52 semaines de l'étude GiACTA ont subi un incident indésirable à tout le moins, y compris des événements indésirables graves qui se produisent chez 14 % à 15 % des patientes traitées par le tocilizumab et chez 22 % à 26 % des patientes prenant un placebo.

Les infections ou infestations sont les événements indésirables les plus courants de la catégorie organes et systèmes (tocilizumab : 73 % à 75 %; placebo : 65 % à 76 %); 4 % à 7 % des patientes des groupes du tocilizumab et 4 % à 12 % des patientes des groupes du placebo ont subi une infection considérée comme étant grave.

La fréquence des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est semblable dans les groupes du tocilizumab et du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines (11 % à 12 %), mais aucune patiente du groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines n'a cessé le traitement pour ce motif.

Outre les infections, les effets indésirables notables précisés au protocole de l'examen du médicament sont rares ou leur fréquence est sensiblement la même dans tous les groupes d'intervention.

L'étude étant de 52 semaines, elle n'offre pas d'information sur les incidents indésirables à long terme. Cependant, le profil d'innocuité du tocilizumab est bien connu en général, le médicament étant d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite juvénile idiopathique.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le tocilizumab est offert en solution injectable dans des seringues préremplies à 162 mg/0,9 ml au prix de 358,90 \$ chacune. À la posologie recommandée de 162 mg en injection sous-cutanée toutes les semaines, le cout annuel du traitement revient à 18 663 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant le tocilizumab associé à la prednisone à cette dernière dans le traitement de l'ACG chez des adultes au cours d'un horizon temporel de la vie entière (20 ans) dans la perspective du système public de soins de santé canadien. L'analyse repose sur un modèle semimarkovien conçu selon les données de l'essai clinique GiACTA avec extrapolation à une deuxième année (en traitement par le tocilizumab) et par la suite. Le modèle tient compte de la poussée après le traitement ainsi que des événements indésirables liés à l'ACG ou à la prednisone. L'effet thérapeutique et les événements indésirables du tocilizumab associé à la prednisone et de la prednisone seule sont tirés également de l'essai clinique GiACTA. Les autres données d'entrée, comme les couts et les valeurs d'utilité, proviennent de la documentation publiée. Dans son analyse de référence, le fabricant en arrive au RCUd de 82 496 \$ l'AVAQ (analyse probabiliste) pour le tocilizumab avec prednisone comparativement à la prednisone seule.

Le PCEM a relevé plusieurs limites importantes à l'analyse soumise. D'abord, la thèse du bénéfice clinique qui persiste la vie durant (20 ans) après la période de traitement par le tocilizumab (deux ans), ce qui, de l'avis du clinicien expert consulté par le PCEM, constitue probablement une surestimation du bénéfice du médicament. De plus, l'estimation des événements indésirables de la prednisone (p. ex., fractures, diabète) repose sur des données observationnelles, ce qui, en l'absence de mesure des paramètres, introduit de l'incertitude. En outre, le fabricant postule que toutes les fractures, y compris les fractures vertébrales, motivent une hospitalisation aux fins de traitement, ce qui entraîne une surestimation des couts liés aux événements indésirables associés à la prednisone. Sans compter l'incertitude qui teinte l'hypothèse de la désutilité associée au traitement par la prednisone, ainsi que les estimations d'utilité à partir des données de l'essai clinique GiACTA. Enfin, le fabricant établit à 50 % le taux de mortalité lié à l'accident vasculaire cérébral (AVC) grave, un taux beaucoup plus élevé que ce qui est observé dans des études canadiennes portant sur des cohortes semblables.

Le PCEM s'est employé à pallier ces limites en élaborant une analyse de référence plausible où l'efficacité relative dans le traitement des poussées après la période de traitement de deux ans est la même en combinant deux analyses distinctes. Il a modifié également le cout des fractures en tenant compte du traitement ambulatoire des fractures vertébrales. Il en arrive à un RCUd de 187 389 \$ l'AVAQ pour le tocilizumab combiné à la prednisone par comparaison avec la prednisone seule.

Dans une analyse de sensibilité et une analyse de scénario, en éliminant la désutilité liée à la prednisone, le RCUD devient de 187 689 \$ l'AVAQ. En faisant varier de  $\pm 25\%$  la proportion des événements indésirables liés à la prednisone, le RCUD va de 151 364 \$ à 210 847 \$ l'AVAQ.

D'après l'analyse de référence révisée du PCEM, le prix du tocilizumab devrait diminuer d'au moins 65 % pour que le RCUD s'abaisse à 50 000 \$ l'AVAQ.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 21 février 2018

### Absences :

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun