



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TOCILIZUMAB

(Actemra — Hoffmann-La Roche)

Nouvelle indication : arthrite juvénile idiopathique systémique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le tocilizumab pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) évolutive chez les patients âgés de deux ans et plus quand les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes à action générale (avec ou sans méthotrexate) ne sont pas tolérés ou sont inefficaces.

Motif de la recommandation

Au cours d'un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) multinational et à double insu mené auprès de patients atteints d'AJIs qui n'avaient pas bien répondu au traitement par un AINS et un corticostéroïde, le tocilizumab a produit une atténuation cliniquement et statistiquement significative des symptômes d'AJIs par rapport au placebo. Au cours d'un autre ECR mené auprès de patients atteints d'AJIs, le pourcentage des patients chez qui la réponse thérapeutique s'était maintenue a été supérieur, et de façon statistiquement significative, parmi les patients qui avaient continué de recevoir le tocilizumab que parmi ceux qui étaient passés au placebo.

Remarques

1. Le Comité a jugé que le tocilizumab devait être utilisé par une équipe clinique ayant l'expérience du traitement de patients atteints d'AJIs.
2. Le Comité a fait remarquer que les deux essais examinés étaient de courte durée et avaient été menés auprès d'un petit nombre de patients comparativement aux essais sur l'administration du tocilizumab chez les adultes. Le Comité a exprimé des réserves quant aux données limitées sur les effets nuisibles, compte tenu du fait que le tocilizumab peut être administré pendant longtemps.

Contexte

La demande concernant le tocilizumab est pour la nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit le traitement de l'AJIs évolutive chez les patients âgés de deux ans et plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement antérieur par un ou plusieurs AINS et des corticostéroïdes à action générale.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe d'immunoglobulines (Ig) IgG1κ (gamma 1, kappa) dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6). C'est une solution à 20 mg/mL pour perfusion intraveineuse présentée dans des

fioles à usage unique de 4 mL (80 mg), 10 mL (200 mg) et 20 mL (400 mg). La dose recommandée par Santé Canada pour cette indication est d'une perfusion intraveineuse de 8 mg/kg (pour les patients de ≥ 30 kg) ou de 12 mg/kg (pour les patients de < 30 kg) toutes les deux semaines.

Historique de la présentation

Le CCEM avait déjà évalué le tocilizumab pour la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez des adultes et recommandé qu'il soit inscrit pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave n'ayant pas répondu à un essai convenable tant des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) que d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (voir l'Avis de recommandation finale du CCEM du 17 novembre 2010).

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR à double insu sur le tocilizumab, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux ECR de phase III à double insu menés auprès de patients atteints d'AJIs.

- L'essai TENDER (N = 112) a été mené dans 43 centres et 17 pays. Les patients ont été randomisés (rapport 2:1) pour recevoir le tocilizumab par voie intraveineuse (8 mg/kg pour les patients de ≥ 30 kg ou 12 mg/kg pour les patients de < 30 kg) ou un placebo toutes les deux semaines pendant 12 semaines.
- L'étude 316 (N = 56) a été menée dans huit centres japonais. Elle comportait une période de traitement ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient le tocilizumab par voie intraveineuse à raison de 8 mg/kg toutes les deux semaines pendant six semaines, après quoi les patients répondant au traitement étaient randomisés soit pour poursuivre le traitement par le tocilizumab à la même dose, soit pour recevoir un placebo pendant 12 autres semaines.

Les essais ont surtout porté sur des patients qui n'avaient pas bien répondu aux AINS, aux corticostéroïdes et au méthotrexate. Les protocoles des essais 316 et TENDER permettaient de faire passer les patients du traitement qui leur avait été attribué par randomisation à un traitement ouvert par le tocilizumab en cas de détérioration des symptômes par rapport au départ ou d'absence de réponse convenable au traitement. Le pourcentage des patients qui sont passés au traitement ouvert par le tocilizumab a été supérieur dans les groupes placebo que dans les groupes traités par le tocilizumab au cours des essais 316 et TENDER, soit de 78 % par rapport à 14 % et de 54 % par rapport à 1 %, respectivement.

Les limites sont notamment le caractère applicable incertain des résultats de l'étude 316 au contexte canadien, vu que l'étude n'a été menée qu'au Japon et ne prévoyait pas l'administration d'une dose de 12 mg/kg aux patients de moins de 30 kg. En outre, les essais retenus ne comportaient pas de mesures de la qualité de vie et on n'a pas repéré d'essais ayant directement comparé le tocilizumab à d'autres ARMM biologiques ou non biologiques.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : critères de l'American College of Rheumatology (ACR) pour l'AJI, manifestations générales de l'AJI (soit fièvre et éruption cutanée), douleur et effets indésirables.

Les critères de l'ACR pour la réponse au traitement de l'AJI comprennent les six composantes suivantes : évaluation globale du bien-être général par le parent/patient, évaluation globale de la maladie par le médecin, nombre d'articulations touchées par l'arthrite évolutive, nombre d'articulations dont le mouvement est restreint, vitesse de sédimentation globulaire et score du questionnaire CHAQ-DI (*Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index*). On considérait que les patients avaient obtenu une réponse ACR 30, 50, 70 ou 90 pour l'AJI s'il y avait eu une amélioration de trois des six composantes fondamentales de 30 %, 50 %, 70 % ou 90 %, respectivement, et s'il n'y avait pas eu une détérioration de plus de 30 % de plus d'une des autres composantes.

Le principal critère d'évaluation de l'étude TENDER était la proportion des patients qui obtenaient une réponse ACR 30 pour l'AJI et qui ne présentaient pas de fièvre à la fin de l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'étude 316 était la proportion des patients qui avaient terminé la phase de traitement à double insu de 12 semaines et maintenu une réponse ACR 30 pour l'AJI et des concentrations de protéine C réactive (PCR) < 15 mg/L.

Résultats

En raison du caractère applicable incertain des résultats de l'étude 316, les discussions du Comité ont surtout porté sur l'étude TENDER. Sauf indication contraire, les résultats ci-dessous sont donc ceux de l'étude TENDER.

Efficacité potentielle

Chez les patients traités par le tocilizumab, il y a eu des améliorations statistiquement significatives des facteurs suivants par rapport aux patients du groupe placebo :

- proportion des patients qui obtenaient une réponse ACR 30 pour l'AJI et qui ne présentaient pas de fièvre à la fin de l'étude (85 % par rapport à 24 %)
- proportion des patients qui obtenaient une réponse ACR 50, ACR 70 et ACR 90 pour l'AJI (85 % par rapport à 11 %, 71 % par rapport à 8 % et 37 % par rapport à 5 %, respectivement)
- proportion des patients chez qui la dose des corticostéroïdes était réduite de 20 % ou plus sans qu'une poussée d'AJI (réponse ACR 30) et des symptômes généraux (24 % par rapport à 3 %) surviennent par la suite
- proportion des patients présentant une fièvre ou une éruption cutanée au départ qui étaient exempts de fièvre (85 % par rapport à 21 %) ou d'éruption cutanée (64 % par rapport à 11 %) au cours des 14 jours précédant la fin de l'étude.

Selon un examen des composantes des critères de l'ACR pour l'AJI, il y avait chez les patients traités par le tocilizumab par rapport à ceux du groupe placebo des améliorations statistiquement significatives des facteurs suivants : nombre d'articulations touchées par l'arthrite évolutive, nombre d'articulations dont le mouvement était restreint, évaluation globale de l'activité de la maladie, évaluation globale du bien-être général, fonction physique selon le score du questionnaire CHAQ-DI et vitesse de sédimentation globulaire.

Le changement moyen par rapport au départ des scores de douleur selon l'échelle visuelle analogique (améliorations) a été plus important, et de façon statistiquement significative, avec le tocilizumab qu'avec le placebo.

Au cours de l'étude 316, la proportion des patients qui avaient terminé la phase de traitement à double insu de 12 semaines et maintenu une réponse ACR 30 pour l'AJI et une concentration de PCR < 15 mg/L a été plus grande, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par le tocilizumab que dans le groupe placebo, soit respectivement de 80 % et 17 %.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Il y a eu des effets indésirables chez 88 % des patients traités par le tocilizumab, par rapport à 62 % de ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus souvent signalés chez les patients traités par le tocilizumab ont été les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la rhinopharyngite et la diarrhée.
- Trois patients traités par le tocilizumab ont présenté un total de quatre effets indésirables graves, soit arthrite bactérienne, urticaire, œdème de Quincke et varicelle. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves dans le groupe placebo.
- Deux patients ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables au cours de la phase de traitement de 12 semaines. Un patient traité par 12 mg/kg de tocilizumab a été retiré de l'étude après avoir présenté un œdème de Quincke pendant la perfusion. Un patient du groupe placebo qu'on avait fait passer au traitement ouvert par 12 mg/kg de tocilizumab a été retiré de l'étude après la survenue du syndrome d'activation des macrophages.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant le tocilizumab au méthotrexate dans l'analyse de l'hypothèse de base pendant un horizon de 16 ans. Le fabricant a considéré une cohorte de patients de deux ans suivis jusqu'à l'âge de 18 ans et chez qui la maladie était de gravité semblable à celle des sujets de l'essai TENDER. Les scores ACR de l'essai TENDER de 12 semaines ont été corrélés aux changements du score du questionnaire CHAQ, en supposant que le questionnaire CHAQ est équivalent au questionnaire HAQ (utilisé chez les adultes), et mis en correspondance avec l'échelle EQ-5D (questionnaire européen sur la qualité de vie à 5 dimensions). Le fabricant a signalé que le coût différentiel par année de vie pondérée par la qualité (QALY) était de 69 845 \$ pour le tocilizumab (avec ou sans méthotrexate) par rapport au méthotrexate.

Selon le PCEM, la présentation du fabricant comporte un certain nombre de lacunes : les corrélations entre les scores ACR et la qualité de vie n'ont pas été validées; l'essai TENDER de 12 semaines a été utilisé pour prédire l'efficacité à long terme; les effets nuisibles n'ont pas été envisagés dans le modèle; et la population de patients envisagée pourrait être représentative des patients dont l'état est grave. Le PCEM estime que si les patients qui amorcent le traitement ont une moyenne d'âge plus vieille (et un poids supérieur), le coût différentiel par QALY passe à 99 631 \$, car la dose de tocilizumab dépend du poids.

Le coût quotidien moyen du tocilizumab est de 44,80 \$ à 108,80 \$, selon le poids du patient (12 mg/kg pour les patients de < 30 kg et 8 mg/kg pour les patients de ≥ 30 kg).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Les symptômes qui préoccupent les patients et les fournisseurs de soins sont la douleur et l'inflammation articulaire. On a fait remarquer que ces symptômes, ainsi que la nature imprévisible des poussées, avaient un effet néfaste sur la fréquentation scolaire et sur la participation aux activités récréatives et sociales, ce qui entraîne une baisse de la qualité de vie.
- Les patients et leurs fournisseurs de soins s'inquiètent des effets indésirables de la prise prolongée d'AINS, d'analgésiques opioïdes, d'acétaminophène, de corticostéroïdes et de méthotrexate.

Autres sujets de discussion

- Le Comité a exprimé des réserves quant aux estimations des coûts et de la rentabilité, qui dépassent les seuls généralement acceptés.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani.

Réunion du 20 juin 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 20 juin 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 19 juillet 2012

© ACMTS, 2012

Page 6 sur 6