



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### TOCILIZUMAB (Actemra — Hoffmann-La Roche Limitée) Nouvelle Indication : polyarthrite idiopathique juvénile

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande d'inscrire le tocilizumab sur la liste des traitements de la polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ) si la condition et le critère clinique suivants sont remplis :

#### Critère clinique :

- Réponse inadéquate à l'un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

#### Condition :

- Le traitement doit être initié par un rhumatologue qui connaît bien l'utilisation des ARMM ou ARMM biologiques chez les enfants.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai contrôlé randomisé à double insu (ECR) (CHERISH ; N = 166) a démontré la supériorité du tocilizumab par rapport au placebo dans la réduction de l'apparition de recrudescence de la maladie chez les enfants atteints de PIJ.
2. Au prix indiqué, le tocilizumab est moins coûteux que les médicaments biologiques alternatifs actuellement disponibles pour les patients pesant de 34 kg à 75 kg.

#### À souligner :

Le CCCEM a noté que l'essai CHERISH était de courte durée et comprenait un échantillon relativement petit comparativement aux essais portant sur le tocilizumab qui ont été menés chez les populations adultes, et il a exprimé des inquiétudes concernant les données limitées relatives à l'innocuité à long terme du tocilizumab chez les enfants atteints de PIJ.

#### Contexte :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6) indiqué dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile systémique ou PIJ. Ce document sur le tocilizumab concerne le traitement de la PIJ active chez les patients âgés de deux ans et plus qui n'ont pas répondu suffisamment à un traitement antérieur avec un ou plusieurs ARMM et corticostéroïdes systémiques.

Le tocilizumab se présente sous la forme d'un soluté concentré de 20 mg/ml pour perfusion intraveineuse (IV) en flacons monodose de 4 ml (80 mg), 10 ml (200 mg) et 20 ml (400 mg). La dose recommandée pour le traitement de la PIJ dans la monographie du produit est de 8 mg/kg (pour les patients  $\geq$  30 kg) ou de 10 mg/kg (pour les patients  $<$  30 kg) toutes les quatre semaines par perfusion IV. Le tocilizumab doit être administré en conjonction avec le méthotrexate (MTX), mais peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsqu'un traitement de MTX ne convient pas.

### Examens antérieurs

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a préalablement examiné le tocilizumab dans le cadre du traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère et il a recommandé « d'inscrire ce médicament sur la liste des traitements sous certains critères et condition » (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM en date du 17 novembre 2010). Le Comité a ensuite réexaminé le tocilizumab en 2012 pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile systémique active et a recommandé de l'inscrire sur la liste des traitements pour les patients âgés de deux ans et plus qui ont répondu inadéquatement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes systémiques (avec ou sans MTX), en raison d'intolérance ou de manque d'efficacité (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM en date du 19 juillet 2012).

### Résumé des considérations du CCCEM

Le CCCEM a examiné les informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) :

une revue systématique des ECR portant sur le tocilizumab dans le traitement de la PIJ, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients quant aux résultats et enjeux importants pour ces derniers.

### Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par trois groupes de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- Les personnes atteintes de PIJ souffrent habituellement d'inflammation, de douleur chronique, d'une amplitude de mouvement des articulations limitée et de fatigue, ce qui affecte leurs capacités fonctionnelles au quotidien. Si la PIJ n'est pas traitée, des lésions articulaires permanentes et un handicap à vie peuvent s'ensuivre.
- Les enfants et jeunes atteints de PIJ sont souvent incapables de participer pleinement, voire pas du tout, à des activités sociales et récréatives avec leurs pairs et ils éprouvent des difficultés à effectuer les tâches courantes à la maison et à l'école. Il en résulte souvent un isolement et de l'anxiété.
- Certaines personnes répondent bien aux traitements actuellement sur le marché tels que le MTX et autres produits biologiques. En revanche, certains patients ressentent de la nausée lorsqu'ils prennent le MTX, et l'effet du traitement s'amenuise au fil du temps. Cependant, les groupes de patients considèrent les produits biologiques comme étant la thérapie actuellement la plus efficace.
- Le tocilizumab représente une autre option thérapeutique pour les personnes atteintes de PIJ qui ne répondent pas adéquatement aux traitements actuellement disponibles, y compris les autres produits biologiques.

### Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM inclut un ECR à double insu contrôlé par placebo et commandité par le fabricant. L'étude CHERISH (N = 166) a évalué l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab, en monothérapie ou en conjonction avec le MTX, comparativement à un placebo chez des patients atteints de PIJ active qui ont répondu inadéquatement ou ont manifesté une intolérance au MTX. Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à des doses de 8 mg/kg ou de 10 mg/kg aux patients qui pesaient < 30 kg et de 8 mg/kg aux patients qui pesaient ≥ 30 kg. Après une phase initiale ouverte de 16 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu un traitement de tocilizumab, les patients qui ont obtenu une réponse ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'*American College of Rheumatology* (ACR) ont participé à la phase de double insu de 24 semaines au cours de laquelle soit le tocilizumab soit le placebo en alternance avec l'administration concomitante de MTX et de glucocorticoïdes oraux leur a été administré de façon aléatoire (1:1). Les patients qui ont terminé la phase à double insu, ou qui ont abandonné en raison d'une recrudescence de la maladie pendant la phase à double insu, étaient admissibles à la phase de prolongation ouverte de 64 semaines. Au cours de la phase à double insu, les patients ont reçu un traitement de tocilizumab pendant 20,4 semaines et ont été traités avec un placebo pendant 17,7 semaines en moyenne.

### Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- La recrudescence de la maladie — définie comme une aggravation de ≥ 30 % dans au moins trois des six critères principaux énoncés dans l'évaluation de la PIJ de l'ACR, en plus d'une amélioration de ≥ 30 % dans un seul des critères énoncés dans l'évaluation de la PIJ de l'ACR. Les composants principaux de la PIJ dans l'évaluation de la PIJ de l'ACR sont les suivants :
  - Évaluation globale du médecin de l'activité de la maladie — mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100.
  - Évaluation générale du bien-être global du patient ou parent — mesuré à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100.
  - Nombre d'articulations atteintes d'arthrite active — définie comme étant un gonflement ou, en l'absence de gonflement, une limitation de mouvement accompagnée de douleurs.
  - Nombre d'articulations présentant une limitation de mouvement.
  - Capacité physique fonctionnelle — mesurée à l'aide de l'indice de handicap d'après le *Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index* (CHAQ-DI).
  - Évaluation des tests en laboratoire pour mesurer l'inflammation (vitesse de sédimentation).
- Les réponses ACR30, 50, 70 ou 90 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR — définies comme représentant une amélioration d'au moins 30 %, 50 %, 70 % ou 90 % dans au moins trois des six critères principaux de l'évaluation et une aggravation de ≥ 30 % dans un seul des critères énoncés.
- Les effets indésirables graves, le nombre total d'effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables.

Le résultat des paramètres primaires d'efficacité était représenté par la proportion de patients qui ont manifesté une recrudescence ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR à la 16<sup>e</sup> semaine dans la phase à double insu (semaines 16 à 40).

### **Effacité**

- La proportion de patients qui ont subi une recrudescence ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR au cours de la phase à double insu était significativement plus faible statistiquement dans le groupe traité avec le tocilizumab comparativement au groupe traité avec le placebo (25,6 % contre 48,1 % ; différence de risque ajustée [e] – 0,21, 95 % intervalle de confiance [IC] : – 0,35 à – 0,08).
- La proportion de patients qui ont obtenu des réponses ACR était significativement plus élevée statistiquement dans le groupe traité avec le tocilizumab comparé au groupe traité avec le placebo :
  - Réponses ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR : 74,4 % contre 54,3 % (vv vvv vvv vvvv vvv vv)
  - Réponses ACR50 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR : 73,2 % contre 51,9 % (vv vvv vvv vvvv vvv vv)
  - Réponses ACR70 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR : 64,6 % contre 42,0 % (vv vvv vvv vvvv vvv vv)
  - Réponses ACR90 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR : 45,1 % contre 23,5 % (vv vvv vvv vvvv vvv vv).

### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- VV Lucas vv Pascal Pascal Lucas vv vvvvvvv vv vvv vv vvvvvvv vv vvv vv vvvvvvvvv vv Pascal imane.
- VVV vvvvvvvvv vv vvvvvvv vvv vvvvvvv vv Lucas vv Pascal Lucas vv Lucas vv vv Pascal Lucas vv Lucas vv vvv vvvvvvvvvv imane vv vvv vvvvvvvvvv Nicolas Pascal imane vv vvvvvvvvvvvvvvvvv vvvvvvv vvv vvvvvvvvvvvvvvv Laurent vv Lucas vvvvvvvvvv Lucas vvvvvvvvv
- v imane vvvvvvvvv vv hamid hamid vv Laurent vvv vvvvvvvvvvv vvv vvv Pascal imane imane Lucas vvvvvvvvvvvvv vv Pascal vv vv vvvvvvvvvvv Lucas Nicolas v Pascal Laurent vvvvvvvvvvv
- VVV Pascal vv vvv Laurent Lucas imane vvvvvvv vv vv vv Pascal imane

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a fourni une analyse de minimisation des coûts (AMC) qui compare le tocilizumab au étanercept se présentant sous forme de seringues préremplies (50 mg par semaine ; cout annuel de 20 207 \$ pour un patient de poids moyen de 40 kg), au adalimumab (40 mg toutes les deux semaines ; cout annuel de 18 965 \$ pour un patient de poids moyen de 40 kg), à l'abatcept (10 mg/kg à 1 000 mg toutes les quatre semaines ; cout annuel de 12 491 \$ pour un patient de poids moyen de 40 kg après la 1<sup>re</sup> année) et à deux différents régimes d'infliximab (3 mg/kg et 6 mg/kg toutes les huit semaines ; cout annuel de 12 587 \$ et de 18 880 \$, respectivement, pour un patient de poids moyen de 40 kg après la 1<sup>re</sup> année) chez les patients atteints de PIJ. L'infliximab n'est pas indiqué dans le traitement de la PIJ au Canada, même s'il est remboursé dans les cas de PIJ d'après les programmes d'accès exceptionnel en Colombie-Britannique et en Ontario. Le CCCEM considère que les flacons à usage multiple d'étanercept (50 mg par semaine ; cout annuel de 12 786 \$ pour un patient de poids moyen de 40 kg) constituent également un comparateur valable.

La perspective de l'AMC du fabricant correspond à celle d'un régime public de médicaments, et les coûts annuels par patient pour les premières années de traitement et les années suivantes ainsi que le coût annuel moyen de traitement pour les trois premières années ont été examinés. Seuls les frais d'administration et de médicaments ont été considérés.

Si l'on se base sur l'analyse du fabricant, le coût annuel moyen des trois premières années de traitement pour un enfant de poids moyen atteint de PIJ qui reçoit un traitement de tocilizumab est inférieur à chacun des comparateurs sélectionnés. Cependant, on constate que l'analyse du fabricant présente les limitations suivantes :

- Une surestimation du coût pour la première année pour un patient présentant une PIJ traitée avec abatacept.
- Une absence de réduction des coûts au-delà d'un an.
- Un calcul des coûts proportionnels d'après la dose basée sur le poids moyen plutôt que sur un ensemble de poids corporels.

Le PCEM a recalculé les coûts de traitement proportionnels après un réajustement des limitations ci-dessus. Les résultats des calculs du PCEM indiquent qu'aux prix actuels commercialisés de 179,20 \$ (flacon de 80 mg), 448 \$ (flacon de 200 mg) et 896 \$ (flacon de 400 mg), le tocilizumab est le traitement le moins coûteux pour les patients atteints de PIJ qui pèsent entre 34 kg et 75 kg, mais qu'il revient plus cher que l'abatacept, l'adalimumab et l'étanercept chez les patients atteints de PIJ qui pèsent plus de 75 kg (analyses du PCEM). Le tocilizumab est peut-être plus onéreux que l'abatacept, les flacons à usage multiple d'étanercept et l'infliximab 3 mg/kg chez les patients atteints de PIJ qui pèsent moins de 34 kg. Compte tenu de la répartition du poids corporel chez les patients atteints de PIJ, il est probable que le remboursement de tocilizumab pour la PIJ se traduirait par des économies de coûts pour les régimes d'assurance médicaments publics.

### Autres sujets de discussion :

Le CCCEM a noté ce qui suit :

- Le tocilizumab est indiqué pour le traitement de PIJ chez les patients qui répondent inadéquatement à un traitement antérieur se composant d'un ou de plusieurs ARMM et de corticostéroïdes systémiques. Lorsqu'il a établi les critères cliniques pour cette recommandation, le CCCEM a abordé la question de la condition de réponse inadéquate des patients à un traitement stéroïdien antérieur et a noté ce qui suit : une réponse inadéquate à un traitement stéroïdien antérieur est difficile à définir dans le contexte de la PIJ, et réduire le besoin de corticostéroïdes est un objectif important dans le cadre du traitement des enfants atteints d'arthrite idiopathique juvénile. En se basant sur ces considérations, le CCCEM a conclu qu'une réponse inadéquate aux corticostéroïdes systémiques ne doit pas figurer dans les critères cliniques pour cette recommandation.
- Les patients qui n'ont pas obtenu une réponse ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR au cours de la phase initiale ouverte de l'essai CHERISH n'ont pas entrepris la phase à double insu. Par conséquent, les taux de réponse rapportés sont susceptibles d'être plus élevés que prévu chez une population vierge de tout traitement de tocilizumab.
- La phase de traitement à double insu de l'essai CHERISH se limitait à 24 semaines. Par conséquent, l'efficacité à long terme du tocilizumab dans le traitement de la PIJ est incertaine.

### Lacunes de la recherche :

Le CCCEM a noté que les données probantes étaient insuffisantes dans les domaines suivants :

- Il n'y a aucune comparaison directe du tocilizumab avec d'autres médicaments biologiques approuvés pour le traitement de la PIJ.
- L'innocuité à long terme du tocilizumab n'est pas établie chez les enfants atteints de PIJ.

### Membres du CCCEM :

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M<sup>me</sup> Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 19 février 2014

#### Membres absents :

Un membre est absent.

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos du présent document :

Le CCCEM 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 paraissent 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 CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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

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.