



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TOCILIZUMAB

(Actemra — Hoffmann-La Roche Limitée)

Indication : polyarthrite rhumatoïde

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription aux listes de médicaments du tocilizumab pour administration sous-cutanée (s.c.) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée ou grave quand le traitement par un ou plusieurs antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) ou inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), ou par une association d'ARMM et d'inhibiteurs du TNF, ne produit pas une réponse adéquate, si les conditions ci-dessous sont satisfaites.

Conditions :

- Inscription de la même façon que le tocilizumab pour administration intraveineuse (i.v.).
- Le coût global pour les régimes d'assurance médicaments du traitement par le tocilizumab s.c. ne doit pas dépasser celui du traitement par le tocilizumab i.v.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu (SUMMACTA; N = 1 262) a démontré la non-infériorité du tocilizumab s.c. (162 mg une fois par semaine) par rapport au tocilizumab i.v. (8 mg/kg une fois toutes les quatre semaines) pour ce qui est de l'obtention d'une réponse ACR (American College of Rheumatology) 20 chez les patients recevant des ARMM non biologiques. Un deuxième ECR à double insu (MUSASHI; N = 348) a démontré la non-infériorité du tocilizumab s.c. (162 mg une fois toutes les deux semaines) par rapport au tocilizumab i.v. (8 mg/kg toutes les quatre semaines) chez les patients ne recevant pas de traitement concomitant par des ARMM.
2. Un ECR à double insu (BREVACTA; N = 656) a démontré que le tocilizumab s.c. (162 mg une fois toutes les deux semaines) était supérieur à un placebo pour ce qui est de l'obtention de réponses ACR 20, 50 et 70, produisant une rémission et améliorant le fonctionnement physique et la qualité de vie.
3. Le coût relatif du tocilizumab s.c. et du tocilizumab i.v. dépendra de la proportion des patients qui recevra le traitement toutes les semaines par rapport à toutes les deux semaines, ainsi que du poids des patients. Au prix présenté (355,00 \$ par seringue préremplie [162 mg/0,9 mL]), chez un patient de 75 kg, le tocilizumab s.c. est plus coûteux que le tocilizumab i.v. (4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines) pendant la première année de traitement.

Contexte :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6) qui est indiqué pour le traitement de la PR, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique. La demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS concerne la préparation pour administration s.c. du tocilizumab pour le traitement de la PR évolutive modérée ou grave quand le traitement par un ou plusieurs ARMM ou inhibiteurs du TNF, ou par une association d'ARMM et d'inhibiteurs du TNF, ne produit pas une réponse adéquate chez des adultes.

Le tocilizumab est offert sous forme de solution à 162 mg/0,9 mL pour injection s.c. dans une seringue à usage unique préremplie et sous forme de solution pour perfusion i.v. dans des fioles à usage unique de 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL. La monographie de produit recommande les schémas posologiques suivants pour la préparation pour administration s.c. : 162 mg toutes les deux semaines, puis toutes les semaines en fonction de la réponse clinique chez les patients qui pèsent moins de 100 kg et 162 mg toutes les semaines chez les patients qui pèsent 100 kg ou plus.

Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur le tocilizumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients atteints de PR.

Observations de groupes de patients

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

- Les groupes de patients ont insisté sur le fait que la disponibilité d'une gamme d'options thérapeutiques accroît les chances d'accès des personnes atteintes de PR à des médicaments abordables et efficaces qui produisent moins d'effets secondaires.
- Les patients disent préférer la voie s.c., qui permet l'autoadministration du médicament, car elle leur donne plus de liberté et leur facilite la prise en charge de la maladie. Les patients qui habitent en milieu rural ou en région éloignée apprécient tout particulièrement de pouvoir administrer le médicament à domicile plutôt que de devoir se rendre à la clinique pour recevoir une perfusion i.v. Les patients ont aussi indiqué que l'administration par voie s.c., en plus d'être plus commode, pourrait être moins désagréable que l'administration par voie i.v., surtout quand l'accès veineux est difficile.
- Les traitements actuels comportent des limites en raison de leurs effets indésirables, de leur coût élevé et de la lourdeur des formalités administratives d'obtention du remboursement par les régimes provinciaux d'assurance médicaments.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur les trois essais multicentriques de phase III à double insu et randomisés ci-dessous.

- L'essai SUMMACTA (N = 1 262) était un essai de non-infériorité à double placebo comparant le tocilizumab administré par voie s.c. à la dose de 162 mg une fois par semaine

en association à des ARMM non biologiques au tocilizumab administré par voie i.v. à la dose de 8 mg/kg toutes les quatre semaines en association à des ARMM non biologiques.

- L'essai MUSASHI (N = 348) était un essai de non-infériorité à double placebo comparant la monothérapie par le tocilizumab administrée par voie s.c. à la dose de 162 mg toutes les deux semaines à la monothérapie par le tocilizumab administrée par voie i.v. à la dose de 8 mg/kg toutes les quatre semaines.
- L'essai BREVACTA (N = 656) était un essai de supériorité comparant le tocilizumab administré par voie s.c. à la dose de 162 mg toutes les deux semaines en association à des ARMM non biologiques à un placebo administré toutes les deux semaines en association à des ARMM non biologiques.

Les essais ont été menés chez des adultes présentant une PR évolutive modérée ou grave chez qui la réponse au traitement par des ARMM était inadéquate; la proportion des patients chez qui le traitement par au moins un inhibiteur du TNF avait échoué ne devait pas dépasser environ 20 %. Toutes les études ont été menées à l'insu pendant les 24 premières semaines; par la suite, on a procédé à une nouvelle randomisation des patients et le traitement a été administré en ouvert.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- Réponse ACR 20 — réduction d'au moins 20 % par rapport au départ du nombre d'articulations sensibles (68 articulations) et d'articulations enflées (66 articulations) et amélioration de trois des cinq autres critères fondamentaux du score ACR : évaluation de la douleur par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, score HAQ (Health Assessment Questionnaire) et réactant de phase aigüe (taux de protéine C-réactive ou vitesse de sédimentation globulaire).
- Réponses ACR 50 et 70 — réduction de 50 % ou 70 % par rapport au départ du nombre d'articulations enflées et sensibles et amélioration de 50 % ou 70 % de trois des cinq autres critères du score ACR.
- Score d'activité de la maladie (DAS 28-ESR) — mesure de l'activité de la maladie fondée sur le nombre d'articulations sensibles et enflées, l'évaluation globale du patient et la vitesse de sédimentation globulaire. Un score DAS 28 de 5,1 ou plus indique que la maladie est très active, un score de moins de 3,2 indique que la maladie est peu active et un score de moins de 2,6 témoigne d'une rémission.
- Indice HAQ-DI (HAQ Disability Index) — indice comprenant huit catégories, soit s'habiller et se préparer, se lever, manger, marcher, se laver, atteindre des objets, saisir des objets et vaquer aux activités. La moyenne du score des huit catégories représente l'indice HAQ-DI global, qui va de 0 (aucune invalidité) à 3 (invalidité totale).
- Le questionnaire SF-36 (Short-Form 36-Item Health Survey) — questionnaire générique d'évaluation de la santé utilisé pour évaluer l'impact d'une maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé. Le questionnaire SF-36 comporte les huit sous-domaines suivants : fonctionnement physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, fonctionnement psychologique, perceptions générales de la santé et limitations des rôles dues aux problèmes physiques et émotionnels. Le questionnaire SF-36 donne aussi deux scores sommairess, soit le score de la composante physique et le score de la composante mentale.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité des trois études était la proportion des patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e semaine. Dans les essais de non-infériorité SUMMACTA et MUSASHI, les marges de non-infériorité prédéfinies étaient respectivement de 12 % et 18 % pour le critère primaire d'évaluation de l'efficacité.

Efficacité

Le tocilizumab en association à des ARMM non biologiques

Le tocilizumab s.c. une fois par semaine contre le tocilizumab i.v. (SUMMACTA)

- La proportion des patients qui avait obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e semaine était de 69,4 % dans le groupe recevant le tocilizumab s.c. et de 73,4 % dans le groupe recevant le tocilizumab i.v. Comme la différence entre les traitements a été -4,0 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % de -9,2 à 1,2) selon l'analyse conforme au protocole et de -2,7 % (IC de 95 % de -7,6 à 2,2) selon l'analyse en intention de traiter, le critère de non-infériorité prédéfini a été satisfait.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe recevant le tocilizumab s.c. et le groupe recevant le tocilizumab i.v. pour ce qui est de la proportion des patients qui avait obtenu une réponse ACR 50 ou ACR 70 à la 24^e semaine.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe recevant le tocilizumab s.c. et le groupe recevant le tocilizumab i.v. pour ce qui est de la proportion des patients qui avait obtenu une rémission selon le score DAS 28-ESR.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe recevant le tocilizumab s.c. et le groupe recevant le tocilizumab i.v. pour ce qui est de la proportion des patients chez il y avait une amélioration minimum de 0,3 de l'indice HAQ-DI.
- Les variations des scores de la composante physique et de la composante mentale du questionnaire SF-36 ont été semblables dans groupe recevant le tocilizumab s.c. et le groupe recevant le tocilizumab i.v.
- L'analyse de sous-groupes formés selon le poids corporel (< 60 kg, 60 à 100 kg, ≥ 100 kg) a indiqué que la proportion des patients ayant obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 était dans son ensemble la plus faible chez les patients les plus lourds (≥ 100 kg).

Le tocilizumab s.c. une fois toutes les deux semaines contre un placebo (BREVACTA)

- Une plus grande proportion des patients traités par le tocilizumab s.c. que de ceux recevant le placebo avait obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e semaine, et la différence était statistiquement significative.
- La proportion des patients ayant obtenu une réponse ACR 50 ou ACR 70, un score DAS 28-ESR inférieur à 2,6, un score DAS 28-ESR inférieur à 3,2 et une amélioration minimum de 0,3 et 0,22 de l'indice HAQ-DI a été plus grande dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. que dans le groupe placebo, et la différence était statistiquement significative.
- Du début de l'étude à la 24^e semaine, les variations moyennes des scores de la composante physique et de la composante mentale du questionnaire SF-36 ont été plus grandes dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. que dans le groupe placebo, et les différences ont été statistiquement significatives. La variation des scores par rapport au début de l'étude a dépassé la limite inférieure de la différence minimale cliniquement importante (DMCI) établie (2,5 à 5 points) dans les deux groupes traités; toutefois, la limite supérieure de la DMCI n'a été dépassée que dans le groupe traité par le tocilizumab s.c.

Le tocilizumab sans ARMM non biologiques

Le tocilizumab s.c. une fois toutes les deux semaines contre le tocilizumab i.v. (MUSASHI)

- La proportion des patients qui avait obtenu une réponse ACR 20 à la 24^e semaine était de 79,2 % dans le groupe recevant le tocilizumab s.c. et de 88,5 % dans le groupe recevant le tocilizumab i.v. Comme la différence entre les traitements a été -9,4 % (IC de 95 % de -17,6 à -1,2) selon l'analyse conforme au protocole et de -7,0 % (IC de 95 % de -15,0 à 1,0) selon l'analyse en intention de traiter, le critère de non-infériorité prédéfini a été satisfait. Toutefois, dans l'analyse conforme au protocole, l'IC de 95 % était inférieur à 0, ce qui indique que le tocilizumab s.c. était inférieur, et de façon statistiquement significative, au tocilizumab i.v.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe recevant le tocilizumab s.c. et le groupe recevant le tocilizumab i.v. pour ce qui est de la proportion des patients qui avait obtenu une réponse ACR 50 ou ACR 70 à la 24^e semaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients qui a présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
 - SUMMACTA : 4,6 % et 5,2 % dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. et le groupe traité par le tocilizumab i.v., respectivement
 - MUSASHI : 7,5 % et 5,8 % dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. et le groupe traité par le tocilizumab i.v., respectivement
 - BREVACTA : 4,6 % et 3,7 % dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. et le groupe traité par le tocilizumab i.v., respectivement.
- Les infections et infestations ont été les effets indésirables graves les plus souvent signalés chez les patients traités par le tocilizumab.
- Au cours de l'essai BREVACTA, il y a eu trois décès dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. (un causé par une infection des voies respiratoires inférieures et deux causés par une septicémie) et aucun décès dans le groupe placebo.
- Au cours des essais SUMMACTA et MUSASHI, il y a eu des effets indésirables chez une proportion semblable des patients traités par le tocilizumab s.c. et de ceux traités par le tocilizumab i.v. (SUMMACTA : 76,2 % contre 77,0 %; MUSASHI : 89,0 % contre 90,8 %). Au cours de l'essai BREVACTA, il y a eu des effets indésirables chez une proportion légèrement plus élevée des patients traités par le tocilizumab s.c. que de ceux du groupe placebo (62,7 % contre 57,8 %, respectivement).
- Au cours des essais SUMMACTA et MUSASHI, les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. (10,1 % et 12,1 %, respectivement) que dans le groupe traité par le tocilizumab i.v. (2,4 % et 5,2 %, respectivement). Au cours de l'essai BREVACTA, les réactions au point d'injection ont été légèrement plus fréquentes dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. (7,1 %) que dans le groupe placebo (4,1 %).
- Au cours des essais SUMMACTA et MUSASHI, les retraits en raison des effets indésirables ont été légèrement plus fréquents dans le groupe traité par le tocilizumab i.v. (6,5 % et 5,2 %, respectivement) que dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. (4,8 % et 1,7 %, respectivement). Au cours de l'essai BREVACTA, le nombre de retraits en raison des effets indésirables a été semblable dans le groupe traité par le tocilizumab s.c. et dans le groupe placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le tocilizumab s.c. au tocilizumab i.v. et à d'autres ARMM biologiques pendant un horizon d'un an. L'hypothèse voulant que l'efficacité du tocilizumab s.c. soit semblable était fondée sur l'essai SUMMACTA et sur une métaanalyse en réseau (MAR). Le fabricant a supposé, en se fondant sur les données de son programme d'aide aux patients, que le tocilizumab i.v. était administré à raison de 4 mg/kg toutes les quatre semaines chez ■ % des patients et de 8 mg/kg toutes les quatre semaines chez ■ % des patients. Il a toutefois supposé, en se fondant sur une étude de marché, que le tocilizumab s.c. était administré toutes les deux semaines chez ■ % des patients et toutes les semaines chez ■ % des patients. L'analyse du fabricant a déterminé la gamme des coûts pour la première année et les années suivantes en calculant les coûts moyens pendant une période de trois ans. Le fabricant a déterminé les coûts pour un patient pesant 75 kg et effectué des analyses de sensibilité en faisant varier le poids du patient.

Le PCEM a souligné que l'évaluation économique du fabricant comportait les importantes limites ci-dessous.

- La proportion des patients qui recevra le tocilizumab s.c. toutes les semaines par rapport à toutes les deux semaines est incertaine et influera sur le coût du traitement par le tocilizumab s.c.
- Aucun essai n'a été mené pour comparer directement une faible dose de tocilizumab i.v. (soit 4 mg/kg toutes les quatre semaines) au tocilizumab s.c. (162 mg toutes les deux semaines).
- Deux MAR ont démontré que l'efficacité du tocilizumab i.v. administré à raison de 8 mg/kg toutes les quatre semaines était semblable à celle de la plupart des ARMM biologiques, mais aucune des MAR n'a porté sur la préparation pour administration s.c. du tocilizumab. Faute de données probantes provenant d'une comparaison entre le tocilizumab s.c. et d'autres ARMM biologiques, on ne peut affirmer avec certitude que le tocilizumab s.c. est semblable à d'autres ARMM biologiques.

Le prix présenté du tocilizumab s.c. est de 355 \$ par seringue préremplie de 162 mg. Le coût moyen du tocilizumab s.c. dépendra de la proportion des patients qui recevra le traitement toutes les semaines par rapport à toutes les deux semaines, ainsi que du poids des patients. Si on suppose une distribution égale des patients entre le tocilizumab s.c. administré toutes les semaines et toutes les deux semaines et entre le tocilizumab i.v. administré à raison de 4 mg/kg et 8 mg/kg, le tocilizumab s.c. est plus coûteux que le tocilizumab i.v. pour les patients qui pèsent 50 kg ou 75 kg et moins coûteux pour les patients qui pèsent 100 kg ou plus.

Pendant la première année de traitement, en supposant qu'un patient pèse 75 kg, le tocilizumab s.c. administré toutes les deux semaines (9 230 \$) est moins coûteux que le tocilizumab i.v. (économies de 1 253 \$ par rapport à la dose de 4 mg/kg et de 8 242 \$ par rapport à la dose de 8 mg/kg toutes les quatre semaines) et que tous les autres ARMM biologiques (économies de 8 137 \$ à 14 471 \$), à l'exception d'un traitement par le rituximab (coût supplémentaire de 168 \$). Toutefois, pendant la première année de traitement, si le tocilizumab s.c. est administré toutes les semaines (18 460 \$), il est plus coûteux que le tocilizumab i.v. (coût supplémentaire de 7 977 \$ par rapport à 4 mg/kg et 988 \$ par rapport à 8 mg/kg toutes les quatre semaines), l'anakinra, le golimumab s.c., l'infliximab (Inflectra) et le rituximab (coûts supplémentaires de

217 \$ à 9 398 \$), mais moins coûteux que l'abatacept (s.c. et i.v.), l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab (Remicade), les économies allant de 203 \$ à 5 241 \$.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- La voie s.c. est plus commode que la voie i.v. pour les patients, mais, au cours de l'essai SUMMACTA, elle a été associée à davantage de réactions au point d'injection que la voie i.v.
- Selon tous les régimes d'assurance médicaments qui participent au PCEM, un ARMM biologique ne peut être administré que si le traitement par au moins deux ARMM non biologiques n'a pas produit une maîtrise adéquate de la PR.
- Selon les données de la phase de prolongation ouverte de l'essai SUMMACTA, il semble que les taux de réponse se maintenaient quand on faisait passer les patients de la voie s.c. à la voie i.v., ou vice versa.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné les lacunes suivantes des données probantes.

- Il n'y a pas eu de comparaisons directes ni indirectes entre le tocilizumab s.c. et d'autres médicaments biologiques pour le traitement de la PR.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani

Réunion du 21 janvier 2015

Absences :

Deux membres du CCEM n'ont pas pu assister à ce volet de la réunion.

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. Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré au sujet d'un examen, formulé sa recommandation ou émis un avis. 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 21 janvier 2015

Avis de recommandation finale du CCEM – 19 février 2015

© 2015 ACMTS

Page 8 sur 8