



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### TOCILIZUMAB

(Actemra – Hoffmann-La Roche Limited)

Indication : Polyarthrite rhumatoïde

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le tocilizumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) modérément ou sévèrement active chez l'adulte n'ayant pas répondu à un traitement adéquat par DMARD (soit les antirhumatismaux modificateurs de la maladie) et un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ).

La prise initiale du tocilizumab doit être de 4 mg/kg toutes les quatre semaines en association avec le méthotrexate ou d'autres DMARD ; la monothérapie par le tocilizumab est possible dans les cas où le traitement par le méthotrexate est inapproprié ou non toléré. La réponse du patient au tocilizumab devrait être évaluée après une période de traitement de 16 semaines, avec la poursuite du traitement uniquement en cas de réponse clinique.

#### Motifs de la recommandation :

1. La recommandation, qui requiert une réponse inadéquate aux DMARD et à un inhibiteur du TNF- $\alpha$ , est conforme avec l'indication approuvée par Santé Canada déconseillant l'utilisation générale du tocilizumab chez le patient obtenant seulement une réponse inadéquate avec les DMARD. Un essai comparatif randomisé à double insu chez des patients obtenant des réponses inadéquates aux DMARD et aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$  a rapporté une réponse modeste, selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), lorsque le tocilizumab a été ajouté au méthotrexate. Dans cet essai, la réponse clinique modeste a été démontrée à la semaine 16, période après laquelle l'évaluation fiable de la réponse est impossible en raison de l'autorisation d'un traitement d'échappement précoce.
2. Les variations au niveau de la réponse clinique entre le tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg étaient minimales et d'importance clinique incertaine.

#### À souligner :

1. La définition d'un échec d'un traitement par DMARD ou inhibiteur du TNF- $\alpha$ , tel que mentionné dans la recommandation ci-dessus, est le ressort des régimes provinciaux.
2. Les données indiquant que le tocilizumab modifie la progression radiographique ne sont pas décisives. Un seul essai, chez des patients ayant une réponse inadéquate aux DMARD uniquement, a examiné la progression radiographique. Le Comité a souligné ses

- doutes quant à la validité de ce résultat en raison de la quantité importante de données manquantes et imputées à 52 semaines.
3. Les données probantes disponibles sont limitées en raison de la courte durée durant laquelle les résultats sont considérés valables. D'ailleurs, aucun essai ne compare le tocilizumab à d'autres agents biologiques ou aux régimes de DMARD optimisés.
  4. La réponse clinique dans ces essais a été définie selon des critères minimaux, tels qu'une amélioration des critères de réponse d'ACR 20 de 20 % ou une amélioration de 1,2 point de l'échelle DAS 28. Le Comité a exprimé ses inquiétudes quant à l'importance clinique de ces critères à court terme et à la valeur prédictive inconnue de ces mesures de l'activité de la maladie au niveau de la progression pathologique à long terme et de la morbidité.
  5. Le Comité se soucie également des observations fréquentes des taux élevés de transaminases du foie et du risque rare, mais apparemment accru, de perforation gastro-intestinale avec le tocilizumab par rapport aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

#### **Contexte :**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe d'immunoglobulines (Ig) IgG1 $\kappa$  (gamme 1, kappa) dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6). Il dispose d'une indication de Santé Canada pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active ayant obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD et/ou inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . La monographie du produit indique que l'utilisation généralisée du tocilizumab chez les patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux DMARD n'est pas recommandée à l'heure actuelle et que les médecins ne doivent envisager l'utilisation de ce médicament dans cette population qu'au cas par cas.

Le tocilizumab doit être administré en association avec du méthotrexate ou un autre DMARD. Il peut aussi être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si l'administration de méthotrexate n'est pas appropriée. En association avec un DMARD ou en monothérapie, la dose initiale recommandée est de 4 mg/kg toutes les quatre semaines, avant de passer à 8 mg/kg en fonction de la réponse clinique. La monographie de produit ne recommande pas l'administration des doses supérieures à 800 mg par perfusion. Le tocilizumab est disponible en solution concentrée à 20 mg/mL pour perfusion intraveineuse fournie dans des fioles à usage unique de 4 mL (80 mg), 10 mL (200 mg) et 20 mL (400 mg).

#### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'essais comparatifs randomisés (ECR) à double insu sur le tocilizumab, un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations présentées par des groupes de patients à propos des résultats et des questions d'importance aux patients.

#### **Essais cliniques**

L'étude méthodique a compris six ECR à double insu, parrainés par le fabricant, évaluant des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active (OPTION, LITHE, TOWARD, CHARISMA, SATORI et RADIATE). Cinq essais (OPTION, LITHE, TOWARD, CHARISMA et SATORI) ont recruté des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux DMARD, le plus souvent au méthotrexate. Un essai, RADIATE, a recruté des patients ayant eu une réponse inadéquate aux DMARD (méthotrexate) et aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .

Les essais évaluant des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux DMARD :

- Les essais OPTION (N = 623) et LITHE (N = 1 196) ont évalué sur 24 et 52 semaines respectivement le tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines contre placebo, tous les trois en tant que traitement d'appoint au traitement continu par méthotrexate.
- L'essai TOWARD (N = 1 220) a évalué sur 24 semaines le tocilizumab 8 mg/kg toutes les quatre semaines contre placebo, tous les deux en tant que traitement d'appoint au traitement continu par méthotrexate.
- L'essai CHARISMA (N = 359) a évalué sur 16 semaines le tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines contre placebo, tous en tant que traitement d'appoint au traitement continu par méthotrexate. Cet essai a également comparé le changement au tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg en monothérapie toutes les quatre semaines à un groupe recevant le méthotrexate en monothérapie.
- L'essai SATORI (N = 127), d'une durée de 24 semaines, a comparé le changement au tocilizumab 8 mg/kg en monothérapie toutes les quatre semaines à un groupe recevant le méthotrexate en monothérapie.

Voici l'essai évaluant des patients ayant obtenu une réponse inadéquate aux DMARD et aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$  :

- RADIATE (N = 499), d'une durée de 24 semaines, a comparé le tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines contre placebo, tous en tant que traitement d'appoint au traitement continu par méthotrexate.

Les taux d'achèvement étaient supérieurs à 80 % dans tous ces essais. Cependant, quatre essais (OPTION, LITHE, TOWARD et RADIATE) ont permis aux patients un traitement d'échappement en cas de réponse inadéquate avant la semaine 16. L'introduction d'un traitement d'échappement a entraîné une perte sensible de données (les résultats après le traitement d'échappement ont été considérés manquants) et aurait pu fausser les résultats après 16 semaines ; les résultats après le traitement d'échappement n'ont pas été rapportés.

### **Critères de jugement**

Les principaux critères et co-critères de jugement de ces essais étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'échelle de l'American College of Rheumatology (ACR 20) à la semaine 24 et les modifications du score global du Genant-modified Sharp (GmSS) et du HAQ-DI à la semaine 52 dans l'essai LITHE.

Les critères ACR 20 correspondent au nombre d'articulations enflées, au nombre d'articulations douloureuses, l'évaluation globale de la maladie par le patient, l'évaluation globale de la maladie par le médecin, l'évaluation de la douleur par le patient, le degré d'incapacité fonctionnelle selon le score du HAQ, du HAQ-DI ou le HAQ modifié et le taux de sédimentation de la protéine C réactive ou des érythrocytes. La réponse au traitement selon ACR 20 correspond à une réduction de 20 % du nombre d'articulation enflées et douloureuses par rapport au départ en plus d'une réduction de 20 % de trois critères parmi les cinq autres.

L'échelle GmSS globale évalue la progression radiographique dans les mains et pieds en fonction de l'érosion et du rétrécissement de l'espace entre les articulations. Les scores globaux du GmSS varient entre zéro (aucun endommagement radiographique) et 290 (le plus important

endommagement radiographique), lequel est la somme du score du rétrécissement de l'espace entre les articulations (entre zéro et 145) et celui de l'érosion (entre zéro et 145).

Le HAQ-DI sert à évaluer l'état fonctionnel du patient au niveau de sa difficulté à s'habiller, à se lever, à manger, à marcher, à maintenir leur hygiène, à empoigner des choses et à faire d'autres activités courantes. Chaque fonction contribue de façon égale au score global qui varie entre zéro et trois. Plus le score est élevé, plus le niveau d'incapacité est important. De manière générale, on estime que la différence moyenne d'importance clinique s'établit entre 0,2 et 0,25 pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

D'autres critères étaient définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM. Parmi ces critères de jugement, le Comité a commenté sur la qualité de vie (selon l'enquête de santé du SF-36), la fatigue, les événements indésirables graves, les événements indésirables et l'incidence d'infection.

Les critères d'importance aux groupes de patients ont compris : le ralentissement de la progression de la maladie, le soulagement des symptômes, la capacité à effectuer des activités courantes (y compris la poursuite ou la reprise du travail), la qualité de vie, les structures de sommeil améliorées et le rétablissement de la libido. La plupart des symptômes importants identifiés par les groupes de patients sont inclus dans les scores du SF-36 et du HAQ-DI. Aucune donnée relative au rétablissement de la libido ou à l'amélioration des structures de sommeil n'a été recensée par les essais compris dans l'étude méthodique.

## **Résultats**

### ***Efficacité théorique ou efficacité clinique***

#### ***Le tocilizumab contre placebo en tant que traitement d'appoint au méthotrexate ou à un DMARD chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse adéquate avec un DMARD***

- Selon des données, groupées par l'ACMTS, de 24 semaines provenant des essais OPTION, LITHE et TOWARD, le pourcentage de patients répondant aux critères des échelles ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à 24 semaines était sensiblement plus important pour les deux doses de tocilizumab comparativement au placebo. L'examen des données avant le traitement d'échappement (à la semaine 16) a produit les mêmes résultats.
- Dans l'essai LITHE, des variations d'importance statistique au niveau de la progression radiographique à 52 semaines entre les deux doses de tocilizumab et le placebo ont été constatées ont faveur du tocilizumab (progression moins importante). Cependant, il y a de l'incertitude quant à la validité de ces résultats étant donné la quantité importante de données imputées, particulièrement au sein du groupe comparateur.
- Selon des données avant la période d'échappement, groupées par l'ACMTS, de 16 semaines provenant des essais OPTION, LITHE et TOWARD, des améliorations à court terme au niveau de l'état fonctionnel (selon l'échelle HAQ-DI) et de la fatigue (selon l'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-F]) ont été de plus grande importance statistique et clinique pour le tocilizumab (les deux doses) comparativement au placebo.
- Selon des données, groupées par l'ACMTS, de 24 semaines provenant des essais OPTION, LITHE et TOWARD, des améliorations de l'élément physique de l'échelle SF-36 ont été de plus grande importance statistique pour le tocilizumab (les deux doses) que le

placébo. Néanmoins, ces différences sont d'importance clinique minime. Des améliorations au niveau de l'aspect mental de l'échelle SF-36 ont été de plus faible importance statistique et clinique que celles de l'élément physique. Quoi qu'il en soit, la validité des résultats de l'échelle SF-36 est incertaine puisque les variations par rapport au départ n'ont été rapportées qu'à la semaine 24, période après laquelle il y a eu une quantité importante de données manquantes, distribuées de manière égale entre les groupes de traitement.

- Le Comité estime que les données provenant de l'échelle DAS 28 sont limitées par l'utilisation des analyses de cas observés.

***Le tocilizumab contre placebo en tant que traitement d'appoint au méthotrexate chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse adéquate avec un DMARD et un inhibiteur du TNF- $\alpha$***

- Dans l'essai RADIATE, le pourcentage de patients obtenant une réponse aux échelles ACR 20 et ACR 50 à 24 semaines était plus important et statistiquement significatif pour les deux doses de tocilizumab comparativement au placebo. Seule la dose plus importante de tocilizumab (8 mg/kg) a entraîné un pourcentage plus élevé et statistiquement significatif de patients obtenant une réponse à l'échelle ACR 70 par rapport au placebo à la 24 semaine. L'examen des données avant le traitement d'échappement (à la semaine 16) a produit les mêmes résultats.
- Selon des données avant la période d'échappement, groupées par l'ACMTS, de 16 semaines provenant de l'essai RADIATE, des améliorations à court terme au niveau de l'état fonctionnel (selon l'échelle HAQ-DI) et de la fatigue (selon l'échelle FACIT-F) ont été de plus grande importance statistique et clinique pour le tocilizumab (les deux doses) comparativement au placebo.
- Dans l'essai RADIATE, des améliorations à la semaine 24 de l'élément physique de l'échelle SF-36 ont été de plus grande importance statistique pour le tocilizumab (les deux doses) que le placebo. Néanmoins, ces différences sont d'importance clinique minime. Des améliorations au niveau de l'aspect mental de l'échelle SF-36 n'ont pas été d'importance statistique entre le tocilizumab et le placebo. Quoi qu'il en soit, la validité des résultats de l'échelle SF-36 est incertaine puisque les variations par rapport au départ n'ont été rapportées qu'à la semaine 24, période après laquelle il y avait une quantité importante de données manquantes, distribuées de manière égale entre les groupes de traitement.
- Le Comité estime que les données provenant de l'échelle DAS 28 sont limitées par l'utilisation des analyses de cas observés.

***Effets néfastes (innocuité et tolérance)***

Les données groupées jusqu'à 24 semaines laissent penser que l'ajout du tocilizumab (les doses de 4 mg/kg et de 8 mg/kg) au méthotrexate ou aux DMARD a entraîné une plus grande fréquence d'effets indésirables et de retraits en raison d'effets indésirables comparativement au placebo. Cependant, la comparaison de la fréquence des effets indésirables a été entravée par les variations en termes de la durée d'exposition entre les différents groupes de traitement.

- La fréquence de la neutropénie et d'infections (globales et graves) a été plus importante chez les patients traités par le tocilizumab que le comparateur.
- Des augmentations au niveau des paramètres de laboratoire, tels que les transaminases et les lipides sériques, ont été observées plus fréquemment que les patients traités par le tocilizumab que le placebo. Ces variations ne semblent pas être associées à des effets

indésirables cliniques, tels que l'hépatite ou les épisodes cardiovasculaires, lors des essais cliniques.

### **Coût et rentabilité**

- Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le tocilizumab à l'abatacept, à l'adalimumab, à l'éta nercept, à l'infliximab et au rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active ayant obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD et/ou inhibiteurs du TNF- $\alpha$ . Le coût annuel du tocilizumab dépend de la dose et du poids du patient (entre 11 348 \$ et 17 472 \$ pour un individu de 75 kg recevant 4 mg à 8 mg par kg toutes les quatre semaines, jusqu'à 23 296 \$ pour la dose maximale de 800 mg pour perfusion chez un individu qui pèse plus que 100 kg) et est similaire au coût annuel d'autres agents biologiques : l'abatacept (de 18 619 \$ à 24 825 \$), l'adalimumab (18 388 \$), l'éta nercept (de 18 942 \$ à 20 486 \$), le golimumab (17 364 \$) et le rituximab (de 9 348 \$ à 28 314 \$).

### **Information provenant des groupes de patients**

- Trois groupes de patients nationaux représentant des patients atteints de l'arthrite ont fourni leur rétroaction dans le cadre de cet examen.
- Les patients estiment qu'il est très important pour les personnes atteintes de l'arthrite d'avoir accès à toutes les solutions de traitement étant donné que chaque individu réagit différemment aux traitements disponibles. Ils ont également indiqué que le tocilizumab pourrait répondre aux besoins d'un patient qui n'a pas bien répondu aux traitements actuellement commercialisés ou qui n'a pas constaté une amélioration importante avec ceux-ci.
- Des problèmes rencontrés avec les traitements actuels ont été mentionnés, y compris au niveau des programmes d'autorisation spéciale qui entraînent des retards d'accès au traitement et de la difficulté quant à la coordination des injections quotidiennes ou hebdomadaires.
- Les patients s'attendent à ce que le tocilizumab ralentisse ou arrête la progression de la maladie et soulage les symptômes quotidiens, y compris la douleur, entraînant donc une amélioration de la qualité de vie. La douleur a fait partie des critères mixtes des essais (par ex. la réponse aux critères de l'ACR) plutôt que d'être un critère d'intérêt spécifique. Tel que noté ci-dessus, les données sur la qualité de vie provenant des essais, telle que mesurée par l'échelle SF-36, sont de validité incertaine.

### **Autres sujets de discussion :**

- L'incidence de la perforation gastro-intestinale semble être supérieure avec le tocilizumab comparativement aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .
- Les avantages et les effets néfastes du tocilizumab par rapport à ceux des autres agents biologiques ne sont pas directement connus. Une méta-analyse de l'ACMTS comparant plusieurs traitements laisse penser que le tocilizumab est associé à des taux de réponse similaires aux échelles ACR 50 et ACR 70 que les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  chez les patients obtenant une réponse inadéquate aux DMARD.
- Quatre des six essais compris dans l'étude, y compris l'essai LITHE de 52 semaines, ont offert aux patients la possibilité d'un traitement d'échappement à 16 semaines. Cette conception d'étude limite considérablement les données probantes contre placebo concernant les avantages et les effets néfastes de ce médicament.

- Les critères de l'ACR sont le résultat composé de plusieurs résultats biochimiques et résultats rapportés par les patients. La corrélation des réponses à l'échelle ACR à la morbidité à long terme, y compris la progression de la maladie, est inconnue.

**Membres du CCCEM présents :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery et Lindsay Nicolle et MM. John Deven et Brad Neubauer.

**Membres du CCCEM absents :**

D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk.

**Conflits d'intérêts :**

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

**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. Les évaluations du PCEM et les délibérations du CCCEM tiennent compte de l'information provenant des patients soumise 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 au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.