



**ACMTS**

## Programme commun d'évaluation des médicaments

*Sommaires clinique et pharmacoéconomique*

**Aout 2014**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Médicament</b>            | Tocilizumab (Actemra, par voie intraveineuse)   |
| <b>Indication</b>            | Pour le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile active chez les patients âgés de deux ans et plus, qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un traitement antérieur composé de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie et de corticostéroïdes systémiques. |
| <b>Demande d'inscription</b> | Pour le traitement de la polyarthrite idiopathique juvénile active chez les patients de deux ans et plus qui présentent une intolérance ou qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un ou plusieurs médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.   |
| <b>Fabricant(s)</b>          | Hoffmann-La Roche Limited   |

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## Sommaire de l'examen clinique

### Introduction

La polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ) est une affection rhumatismale chronique définie comme étant une arthrite d'étiologie inconnue chez les enfants de 16 ans ou moins et qui persiste pendant au moins six semaines, à l'exclusion d'autres affections connues. Les manifestations cliniques de la PIJ incluent l'épanchement articulaire, une sensation de chaleur et une sensibilité au niveau de la ligne articulaire ainsi qu'une limitation de mouvement. Si la maladie est mal contrôlée, il peut s'ensuivre des anomalies de croissance telles qu'une petite taille, une prolifération osseuse ou fusion osseuse prématurée localisée et une inégalité de la longueur des membres. Le but du traitement est de cibler l'inflammation sous-jacente et de prévenir les complications associées à la maladie. Les thérapies couramment utilisées pour la PIJ incluent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) et les agents biologiques tels que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ).

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6) qui agit par compétition avec les récepteurs de l'IL-6R membranaire et ceux de l'IL-6R soluble. Selon la monographie de produit approuvé par Santé Canada, le tocilizumab doit être administré en association avec le méthotrexate, mais peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la prise du méthotrexate n'est pas appropriée. Le tocilizumab se présente sous la forme d'un soluté concentré de 20 mg/ml pour perfusion. L'indication qui fait l'objet de l'évaluation est citée ci-dessous :

|   |
|---|
| <b>Indication évaluée</b>   |
| Pour le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile active chez les patients âgés de deux ans et plus, qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un traitement antérieur composé de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie et de corticostéroïdes systémiques. |
| <b>Liste des critères demandés par le commanditaire</b>   |
| Pour le traitement de la polyarthrite idiopathique juvénile active chez les patients de deux ans et plus qui présentent une intolérance ou qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un ou plusieurs médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.   |

L'objectif de cette analyse systématique est d'examiner les effets bénéfiques et nocifs du tocilizumab IV dans le traitement de la PIJ active.

### Résultats et interprétation

#### Études incluses

Une étude randomisée en double insu contrôlée par placebo avec phase de sevrage et commanditée par le fabricant a satisfait aux critères de l'examen systématique. L'étude CHERISH (n = 166) a évalué l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab en association avec le méthotrexate ou en monothérapie, chez les patients atteints de PIJ qui ont eu une réponse non satisfaisante ou ont présenté une intolérance au méthotrexate. Les patients ont été traités avec tocilizumab pendant 16 semaines au cours d'une phase initiale d'étude ouverte (EO) après laquelle les patients qui ont obtenu une réponse ACR30 selon l'évaluation de la PIJ de l'*American College of Rheumatology* (ACR) (une amélioration de 30 % dans 3 des 6 critères principaux figurant dans l'évaluation de la PIJ selon l'ACR) sont entrés dans une phase de

sevrage en double insu de 24 semaines au cours de laquelle ils ont reçu de façon aléatoire soit le tocilizumab en continu soit un placebo, en alternance avec l'administration concomitante de méthotrexate et de corticostéroïdes par voie orale. Les résultats d'efficacité primaire de l'étude CHERISH correspondaient à la proportion de patients qui ont manifesté une recrudescence de la PIJ (ACR30), par rapport à la semaine 16, au cours de la phase de sevrage en double insu de 24 semaines. D'autres résultats incluaient la proportion de patients obtenant des réponses ACR30, ACR50 et ACR70, selon l'évaluation de la PIJ, à la semaine 40 (par rapport à la semaine 0). Les limitations des données disponibles comprennent le manque d'essais qui comparent directement le tocilizumab avec d'autres traitements biologiques pour la PIJ. Les limites de l'étude CHERISH comprennent la courte durée de la phase en double insu, les biais potentiels concernant un certain nombre de points d'aboutissement secondaires d'efficacité en raison de la proportion inégale des patients se soustrayant à la phase en double insu, de l'utilisation du report de la dernière observation (RDO) afin d'expliquer les données manquantes, et la sélection d'une population de patients « enrichie » par l'utilisation d'un système de sevrage qui limite la possibilité de généraliser l'efficacité et l'innocuité (description à suivre). En outre, compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans l'étude CHERISH, il existe peu de données probantes sur les enfants de moins de 7 ans et les enfants dont la maladie est faiblement active.

### Efficacité

Chez les enfants qui ont obtenu une réponse ACR30 minimale après 16 semaines de traitement avec le tocilizumab au cours de la phase ouverte de l'étude CHERISH, la proportion d'enfants qui ont manifesté une recrudescence de la PIJ (ACR 30) au cours des 24 semaines subséquentes était statistiquement moindre dans le groupe de tocilizumab comparativement au groupe placebo (25,6 % contre 48,1 % ; différence de risque ajusté [DRA] = -0.21 ; 95 % CI -0.35 à -0.08). Le résultat primaire (proportion des patients qui ont manifesté une recrudescence de la PIJ [ACR30]) correspond à une proportion significativement plus élevée statistiquement d'enfants qui ont obtenu des réponses ACR50 et ACR70 du groupe de tocilizumab comparativement au groupe placebo à la fin de la phase en double insu (semaine 40) (73,2 % contre 51,9 % et 64,6 % contre 42,0 %, respectivement). Les analyses des sous-groupes suggèrent que le bénéfice du tocilizumab comparativement au placebo est obtenu avec ou sans l'emploi concomitant de méthotrexate.

Les réponses ACR représentent des points d'aboutissement composites qui se composent de six éléments de base. Seulement deux des composantes essentielles (nombre d'articulations atteintes de polyarthrite active et évaluation globale du médecin de l'activité de la maladie) ont été signalées comme s'étant significativement améliorées statistiquement chez les patients traités avec le tocilizumab comparativement au placebo. Les conclusions de ces deux résultats sont sujettes à des biais potentiels en raison de l'abandon différentiel du traitement durant la phase en double insu et des violations potentielles des hypothèses de la méthode d'imputation de RDO, car les données n'étaient pas complètement manquantes aléatoirement. En outre, l'importance clinique des différences entre les traitements pour ces deux composantes essentielles est incertaine.

L'étude CHERISH est limitée par sa conception, en ce sens que les patients qui sont entrés dans la phase en double insu devaient obtenir une réponse ACR30 lors de la phase initiale de l'EO. Cela conduit nécessairement à une population de patients enrichie dans la phase en double insu de l'essai. Ainsi, les taux de réponse étaient susceptibles d'être plus élevés que ceux auxquels on se serait attendu chez une population non enrichie ou vierge du tocilizumab. De plus, la brièveté de sa phase de comparaison résultant en la focalisation sur les améliorations à court terme des symptômes et du fonctionnement signifie qu'il manque des données probantes sur l'efficacité comparative à long terme. Finalement, l'étude CHERISH n'a pas examiné les résultats de la satisfaction des patients ou de la qualité de vie.

### Effets nuisibles

[REDACTED]

La comparaison de la proportion de patients qui ont signalé des effets indésirables (EI) dans la phase en double insu est entravée par un abandon inégal de l'administration du tocilizumab initiée dans l'EO, après quoi les EI n'étaient pas attribués au traitement de la phase en double insu. Alors que l'on s'attend à un biais défavorable de l'abandon différentiel envers le tocilizumab compte tenu de la plus longue durée de l'exposition au tocilizumab durant la phase en double insu par rapport au placebo durant la même phase, il est à noter que les patients entrant dans la phase en double insu avaient déjà toléré le traitement de tocilizumab dans la phase initiale de l'EO. Il n'y avait aucun problème d'innocuité notable, y compris de malignité et de neutropénie. Bien qu'aucun cas de neutropénie n'ait été signalé, il y avait une diminution des neutrophiles tout au long de l'étude. L'étude CHERISH n'était pas informative de l'incidence de la malignité en raison de sa durée relativement courte et la petite taille des échantillons.

### Résumé pharmacoéconomique

Le tocilizumab est offert sous forme de perfusion intraveineuse de 80 mg (179,20 \$), 200 mg (448,00 \$) et en flacons à usage unique de 400 mg (896,00 \$). La posologie recommandée de tocilizumab pour la PIJ est de 10 mg/kg toutes les quatre semaines pour les patients pesant moins de 30 kg, et de 8 mg/kg toutes les quatre semaines pour ceux pesant 30 kg ou plus. Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts qui compare les seringues préremplies de tocilizumab à celles de l'éta nercept, l'adalimumab, l'abatacept et deux régimes posologiques différents de l'infliximab (3 mg/kg et 6 mg/kg) chez les patients atteints de PIJ (bien que l'infliximab ne soit pas indiqué pour le traitement de la PIJ au Canada). La perspective de l'analyse de minimisation des coûts correspondait à celle d'un régime public de médicaments, et elle présentait un examen du coût annuel par patient pour la première année de traitement et les années suivantes ainsi que le coût annuel moyen de traitement pour les trois premières années. Seuls les frais d'administration et de médicaments ont été considérés. D'après l'analyse effectuée par le fabricant, le coût annuel moyen pour les trois premières années de traitement avec le tocilizumab chez un enfant de poids moyen atteint de PIJ était inférieur à chacun des comparateurs sélectionnés. Selon le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), le calcul des coûts, en supposant que le dosage soit basé sur le poids, le tocilizumab est le traitement le moins coûteux pour les patients atteints de PIJ qui pèsent entre 34 kg et 75 kg, mais le tocilizumab revient plus cher que l'abatacept, l'adalimumab et l'éta nercept chez les patients atteints de PIJ qui pèsent plus de 75 kg. Le tocilizumab peut également s'avérer plus cher que l'abatacept, les flacons de l'éta nercept à usage multiple et l'infliximab 3 mg/kg chez certains patients atteints de PIJ qui pèsent moins de 34 kg.

### Conclusions

Une étude randomisée à double insu contrôlée par placebo avec phase de sevrage (CHERISH) évaluant l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie, chez les patients atteints de JIP a été incluse dans l'analyse systématique. Les résultats de l'étude CHERISH suggèrent que, chez les enfants atteints de PIJ qui obtiendront une réponse ACR 30 selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR après 16 semaines de traitement avec tocilizumab, la poursuite du tocilizumab donne un résultat supérieur à celui du placebo dans la réduction du risque de recrudescence de la PIJ (ACR 30)

pendant les 24 semaines subséquentes. Cette conclusion est appuyée par la proportion significativement plus élevée statistiquement des patients obtenant des réponses ACR 30/50/70 dans le groupe tocilizumab comparativement au groupe placebo à la fin de la phase en double insu (semaine 40). La proportion de patients touchés par les EI a été signalée comme étant similaire dans les groupes du tocilizumab et du placebo. Toutefois, cette conclusion pourrait être biaisée en raison de l'abandon du traitement inégal dans la phase en double insu. Les infections graves étaient rares et il n'y n'avait aucune incidence de neutropénie ou de malignité. L'étude CHERISH est limitée par le manque de comparateur actif, sa brièveté ainsi que par la sélection d'une population de patients « enrichie », conséquence de l'utilisation d'un concept d'abandon qui limite la possibilité de généraliser les résultats d'efficacité et d'innocuité. Finalement, l'étude CHERISH n'a pas examiné les résultats de la satisfaction des patients ou de la qualité de vie.

## SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR ACTEMRA PJIA

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

|  | Tocilizumab (N = 82)  | Placebo (N = 81) |
|--|-----------------------|------------------|
| <b>Patients avec rechute de PIJ selon l'évaluation de la PIJ de l'ACR 30 (par rapport à la semaine 16)</b> |                       |                  |
| n (%)  | 21 (25.6)             | 39 (48.1)        |
| DR ajustée [IC à 95 %] <sup>a</sup>  | -0,21 [-0,35 à -0,08] |                  |
| Valeur de P  | 0,0024                |                  |
| <b>Répondants JIP ACR 30<sup>b</sup></b>   |                       |                  |
| n (%)  | 61 (74,4)             | 44 (54,3)        |
| DR ajustée [IC à 95 %] <sup>a</sup>  | ██████████            |                  |
| P value  | 0,0084                |                  |
| <b>Répondants JIP ACR 50<sup>b</sup></b>   |                       |                  |
| n (%)  | 60 (73,2)             | 42 (51,9)        |
| DR ajustée [IC à 95 %]   | ██████████            |                  |
| Valeur de P  | 0,0050                |                  |
| <b>Répondants JIP ACR 70<sup>b</sup></b>   |                       |                  |
| n (%)  | 53 (64,6)             | 34 (42,0)        |
| DR ajustée [IC à 95 %] <sup>a</sup>  | ██████████            |                  |
| Valeur de P  | 0,0032                |                  |
| <b>Résultats des effets nuisibles importants, n (%)</b>  |                       |                  |
| Mortalité  | 0                     | 0                |
| EI   | ██████████            | ██████████       |
| EIS  | ██████████            | ██████████       |
| ACEI   | ██████████            | ██████████       |
| <b>Autres inconvénients notables, n (%)</b>  |                       |                  |
| Infections   | ██████████            | ██████████       |
| Infections graves  | ██████████            | █                |
| Neutropénie  | 0                     | 0                |
| Malignité  | 0                     | 0                |

ACR = American College of Rheumatology ; EI = effet indésirable ; IC = intervalle de confiance ; PIJ = polyarthrite idiopathique juvénile ; DR = différence de risque ; EIS = effet indésirable grave ; ACEI = abandon en raison d'effets indésirables. Source : Clinical Study Report (CSR) p 95, 107, 1345, 1365 et 1381<sup>1</sup> ██████████.<sup>2</sup>

<sup>a</sup> Les facteurs d'alternance de la randomisation de l'analyse ont été ajustés (utilisation de méthotrexate et de corticostéroïdes par voie orale)

<sup>b</sup> La réponse a été déterminée par rapport à la valeur de départ (semaine 0)