



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Aout 2015

<b>Médicament</b>	tocilizumab (Actemra) (solution à 162 mg/0,9 mL pour injection sous-cutanée)
<b>Indication</b>	Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui ont obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) et/ou à des antagonistes du TNF.
<b>Demande d'inscription</b>	Tocilizumab (Actemra s.c.), seul ou en association avec le méthotrexate, pour l'atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez les adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs ARMM et/ou à des anti-TNF.
<b>Fabricant</b>	Hoffmann-La Roche Itée

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

### Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une tuméfaction et une sensibilité des articulations, ainsi qu'une destruction des articulations synoviales, qui entraînent une incapacité grave et une mortalité prématurée. La prévalence de la PR au Canada est d'environ 1 %<sup>1</sup>.

La pharmacothérapie de la PR vise à obtenir une rémission, et lorsque celle-ci ne peut être obtenue, à réduire au minimum l'activité de la maladie tout en parvenant à maîtriser les symptômes, à prévenir les lésions et l'incapacité, et à améliorer la qualité de vie<sup>2</sup>. Les études ont montré que les agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) non biologiques et synthétiques modifient l'évolution clinique de la PR et ralentissent ou stoppent la progression radiographique lorsque leur utilisation dans le traitement de la maladie intervient rapidement et de façon énergique<sup>2</sup>. Le méthotrexate est l'ARMM de prédilection quant à son efficacité et à son innocuité et il est recommandé en traitement de première ligne chez les patients atteints de PR sauf en cas de contreindication ou d'intolérance<sup>2</sup>. Les lignes directrices de la Société canadienne de rhumatologie préconisent l'instauration d'un traitement biologique chez les patients qui n'atteignent pas la cible désirée après trois à six mois de traitement par un ARMM non biologique<sup>2</sup>.

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine. Il bloque l'activité de la cytokine pléiotropique appelée IL-6, que l'on trouve à des taux élevés dans les articulations touchées par la PR<sup>3</sup>. Au Canada, le TCZ est offert sous forme de solution à 162 mg/0,9 mL dans des seringues préremplies à usage unique pour injection sous-cutanée (s.c.), et sous forme de solution pour perfusion intraveineuse (i.v.) dans des fioles à usage unique contenant 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL de médicament. La préparation de TCZ pour perfusion i.v. a fait l'objet d'un examen préalable par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) qui a recommandé de l'inscrire sur les listes de médicaments remboursés pour le traitement de la PR évolutive, modérée ou grave, chez les adultes n'ayant pas répondu à un essai de traitement approprié comportant à la fois un ARMM et un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha<sup>4</sup>.

Cet examen avait pour but d'évaluer les effets bénéfiques et les effets indésirables de la préparation de TCZ pour injection s.c. aux doses recommandées, administrée seule ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou un autre ARMM, chez des adultes atteints de PR évolutive modérée ou grave n'ayant pas obtenu de réponse adéquate à un traitement par un ou plusieurs ARMM et/ou anti-TNF.

Indication faisant l'objet de l'examen
Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui ont obtenu une réponse inadéquate à un traitement par un ou plusieurs ARMM et/ou anti-TNF.
Critères d'inscription demandés par le commanditaire
Le tocilizumab (Actemra s.c.), seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), pour l'atténuation des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez les adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate à un traitement par un ou plusieurs ARMM et/ou anti-TNF.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

L'examen a porté sur trois essais comparatifs randomisés (ECR). L'essai SUMMACTA (n = 1 262) était un essai de non-infériorité à double insu et double placebo qui a comparé l'administration de TCZ par voie s.c. une fois par semaine, en association avec un ARMM non biologique, à l'administration de TCZ par voie i.v. à raison de 8 mg/kg toutes les quatre semaines, également en association avec un ARMM non biologique. L'essai MUSASHI (n = 348) était un essai de non-infériorité à double insu et double placebo qui a comparé la monothérapie par le TCZ à raison d'une injection s.c. toutes les deux semaines à la monothérapie par le TCZ à raison d'une injection i.v. de 8 mg/kg toutes les quatre semaines. L'essai BREVACTA (n = 656) était un essai de supériorité à double insu qui a comparé l'administration de TCZ par voie s.c. à raison de 162 mg toutes les deux semaines, en association avec un ARMM non biologique, à l'administration d'un placebo toutes les deux semaines, également en association avec un ARMM non biologique. Les participants aux études SUMMACTA et BREVACTA ont été stratifiés selon la région géographique (Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud et reste du monde) et leur poids corporel (< 60 kg, de 60 kg à < 100 kg et ≥ 100 kg). Les participants à l'essai MUSASHI ont été stratifiés selon leur poids corporel au moment de l'admission (< 60 kg ou ≥ 60 kg) et la prise ou non d'un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF alpha. Toutes les études ont été menées en insu pendant les 24 premières semaines. À la semaine 24, tous les participants ont été soumis à une nouvelle répartition aléatoire pour une phase ouverte de traitement.

Les patients adultes atteints de PR évolutive modérée ou grave qui n'ont pas obtenu de réponse adéquate à un traitement antérieur par un ARMM, dont 20 % environ n'avaient pas répondu à au moins un inhibiteur du TNF alpha, ont participé aux essais. Le taux de réponse de 20 % (ACR20) à la semaine 24, tel que défini par l'*American College of Rheumatology*, a constitué le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans toutes les études. Dans les essais SUMMACTA et MUSASHI, aucune comparaison formelle ni analyse de non-infériorité des paramètres d'évaluation secondaires n'a été réalisée; les résultats de ces comparaisons doivent donc être interprétés avec prudence. En outre, aucun des essais ne comportait d'analyse statistique des sous-groupes étudiés. Une autre limite possible des essais était la fréquence à laquelle le TCZ a été administré, à la fois par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, qui différait légèrement des schémas de traitement recommandés dans les monographies respectives des produits. Santé Canada recommande d'administrer le TCZ par voie s.c. à une dose de 162 mg toutes les deux semaines et d'augmenter la fréquence à une fois par semaine chez les patients de < 100 kg en fonction de leur réponse clinique et à une fois toutes les deux semaines chez les patients de ≥ 100 kg. La dose initiale de TCZ par voie i.v. est de 4 mg/kg toutes les quatre semaines, dose qui peut être augmentée jusqu'à 8 mg/kg toutes les quatre semaines en fonction de la réponse clinique des patients. En revanche, des ajustements flexibles de la posologie n'étaient pas autorisés dans les essais retenus, ce qui peut compromettre la généralisation des résultats à la pratique clinique. Enfin, les patients participant aux trois essais ont présenté une activité plus prononcée de la maladie que ceux vus habituellement dans la pratique clinique, ce qui pourrait limiter la généralisation des résultats aux patients atteints de PR dont l'activité de la maladie est plus faible.

#### Efficacité

Dans l'essai SUMMACTA, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 a été de 69,4 % dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les semaines et de 73,4 % dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v., soit une différence de -4,0 % entre les traitements (intervalle de confiance [IC] à 95 %, de -9,2 à 1,2). D'après ces résultats, l'administration hebdomadaire de TCZ par voie s.c. a été considérée comme non inférieure à l'administration de TCZ par voie i.v., étant donné que la limite inférieure de l'IC à 95 % n'a pas dépassé la marge de non-infériorité préétablie de -12 %. La

même conclusion a été tirée des analyses de population selon le protocole (PP) et en intention de traiter (ITT). De même, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été notée entre les traitements pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires, y compris la proportion de patients ayant obtenu des réponses ACR50, ACR70, une rémission (à savoir un score d'activité de la maladie sur 28 articulations (DAS28) < 2,6 basé sur la vitesse de sédimentation globulaire [VSG]), ou une amélioration minimale de 0,3 point de l'indice d'incapacité selon le questionnaire d'évaluation de la santé [HAQ-DI]. Les résultats des mesures de la qualité de vie liée à la santé, obtenues en utilisant les scores de réponse au questionnaire *Short-Form (36) Health Survey (SF-36)* (questionnaire abrégé sur la santé à 36 items), notamment les scores du sommaire de la composante mentale (SCM) et du sommaire de la composante physique (SCP), ont été similaires pour les deux groupes de traitement. De façon plus précise, les améliorations des scores par rapport au début des essais (semaine 0) étaient égales à 6,2 et 6,5 pour le SCM, et à 9,5 et 9,7 pour le SCP, dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. une fois par semaine et le groupe recevant le TCZ par voie i.v., respectivement. Dans les deux groupes de traitement, les variations des scores par rapport aux valeurs de référence ont dépassé la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 2,5 à 5 points.

Dans l'essai MUSASHI, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 24 a été de 79,2 % dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines et de 88,5 % dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v., soit une différence entre les traitements de -9,4 % (IC à 95 %, de -17,6 à -1,2). D'après ces résultats, l'administration de TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines a été considérée comme non inférieure à l'administration de TCZ par voie i.v., étant donné que la limite inférieure de l'IC à 95 % n'a pas dépassé la marge de non-infériorité préétablie de -18 %. La même conclusion a été tirée des analyses de population PP et ITT. Toutefois, bien que la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les traitements n'ait pas atteint la marge de non-infériorité, sa limite supérieure dans l'analyse PP était inférieure à 0, ce qui indique que, bien que répondant aux critères établis pour la non-infériorité, l'effet du TCZ administré par voie s.c. toutes les deux semaines a été statistiquement plus faible que celui du TCZ administré par voie i.v. De même que dans l'essai SUMMACTA, l'essai MUSASHI n'a pas révélé de différence significative sur le plan statistique dans la proportion de patients ayant obtenu des réponses ACR50 et ACR70 entre les deux groupes étudiés. Cependant, le pourcentage de patients ayant atteint une rémission (définie par un DAS28-VSG < 2,6) et un niveau faible d'activité de la maladie (défini par un DAS28-VSG < 3,2) était statistiquement beaucoup plus faible dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines que dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v., la différence entre les traitements étant de -0,12 % (IC à 95 %, de -0,23 à -0,02) pour la rémission et de -0,17 % (IC à 95 %, de -0,26 à -0,07) pour le niveau faible d'activité de la maladie (calculs effectués dans le cadre de l'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS).

Dans l'essai BREVACTA, une proportion supérieure sur le plan statistique (60,9 %) de patients du groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines ont obtenu une réponse ACR20, comparativement aux patients du groupe placebo (31,5 %) (différence entre les traitements de 29,5 %; IC à 95 %, de 22,0 à 37,0;  $p < 0,0001$ ). En outre, la proportion de patients ayant obtenu des réponses ACR50, ACR70, DAS28-VSG < 2,6, DAS28-VSG < 3,2, une amélioration minimale de 0,3 et 0,22 point du score HAQ-DI, a été significativement plus importante dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines que dans le groupe placebo. Par rapport aux valeurs de référence, des améliorations des scores de la qualité de vie liée à la santé (scores SF-36) de 6,5 et 3,8 pour le SCM, et de 5,3 et 2,9 pour le SCP, ont été observées dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines et le groupe placebo, respectivement.

Une analyse de sous-groupes selon le poids corporel (< 60 kg, de 60 kg à < 100 kg, et ≥ 100 kg) effectuée lors des essais SUMMACTA et BREVACTA a indiqué que la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 dans la catégorie correspondant aux poids les plus élevés (≥ 100 kg) était la plus faible de tous les sous-groupes. On n'a cependant noté aucune interaction entre les traitements et chacune des catégories de poids dans l'analyse de la réponse ACR20.

### Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables (EI) signalés par les patients lors des essais SUMMACTA et MUSASHI était équilibrée entre les groupes recevant le TCZ par voie s.c. et ceux recevant le TCZ par voie i.v. (76,2 % contre 77,0 % dans l'essai SUMMACTA; 89,0 % contre 90,8 % dans l'essai MUSASHI). Dans l'essai BREVACTA, une proportion légèrement plus élevée de patients a rapporté des EI dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. par rapport aux patients du groupe placebo (62,7 % contre 57,8 %, respectivement). La fréquence des effets indésirables graves (EIG) et des décès était faible dans tous les groupes de traitement étudiés. Dans les essais SUMMACTA et MUSASHI, les abandons en raison des EI ont été légèrement plus fréquents dans les groupes recevant le TCZ par voie i.v. (6,5 % et 5,2 %, respectivement) que dans les groupes recevant le TCZ par voie s.c. (4,8 % et 1,7 %, respectivement). Dans l'essai BREVACTA, l'incidence des abandons dus à des effets indésirables était similaire entre le groupe recevant le TCZ par voie s.c. et le groupe sous placebo. Les EIG les plus courants étaient les infections et les infestations qui sont survenues à une fréquence similaire dans tous les groupes étudiés (1,4 % dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les semaines contre 1,4 % dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v. (essai SUMMACTA); 1,2 % dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines contre 2,9 % dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v. (essai MUSASHI); 2,1 % dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines contre 1,8 % dans le groupe placebo (essai BREVACTA). Dans les essais SUMMACTA et MUSASHI, les taux de réactions au point d'injection ont été plus élevés dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. (10,1 % et 12,1 %, respectivement) que dans le groupe recevant le TCZ par voie i.v. (2,4 % et 5,2 %, respectivement). Dans l'essai BREVACTA, le taux de réactions au point d'injection a été légèrement supérieur dans le groupe recevant le TCZ par voie s.c. (7,1 %) comparativement au groupe placebo (4,1 %). Le taux plus élevé de réactions au point d'injection observé lors de l'administration du TCZ par voie s.c. est probablement attribuable à la voie d'administration différente de cette préparation par rapport à la préparation pour injection i.v. Les taux d'affections malignes étaient faibles et équilibrés dans tous les groupes de traitement étudiés.

Dans la phase ouverte de l'essai SUMMACTA, on a observé des taux plus élevés d'EI et d'EIG chez les patients qui sont passés du TCZ par voie i.v. au TCZ par voie s.c. (633,9 et 20,6 par 100 années-patients) comparativement aux patients qui ont continué de recevoir la préparation pour injection i.v. (532,9 et 15,2 par 100 années-patients). Dans la phase ouverte de l'essai BREVACTA, le profil d'innocuité du TCZ administré par voie s.c. était conforme aux résultats relatifs à l'innocuité observés pendant la phase à double insu. Aucun nouveau signe cliniquement significatif évoquant un problème d'innocuité n'a été observé pendant la phase de prolongation ouverte, à part un taux plus élevé de réactions au point d'injection chez les patients qui avaient amorcé un traitement de sortie (injections s.c. hebdomadaires de TCZ) entre la semaine 12 et la semaine 24 de la phase à double insu et qui ont continué à recevoir le traitement à cette fréquence posologique plus élevée pendant la phase ouverte.

### Autres considérations

Nous n'avons pas trouvé d'études ayant comparé directement ou indirectement l'administration de TCZ par voie s.c. à un autre traitement biologique chez les patients atteints de PR. Deux métaanalyses en réseau (MAR)<sup>5,6</sup> ont comparé l'efficacité du TCZ administré par voie i.v. à d'autres traitements biologiques, et les résultats semblent indiquer qu'il n'y a aucune différence significative entre le TCZ

administré par voie i.v. et d'autres agents biologiques. Étant donné que l'efficacité du TCZ par voie i.v. est similaire à celle d'autres agents biologiques, et que cette voie d'administration est non inférieure à la voie s.c., on peut avancer l'hypothèse selon laquelle le TCZ administré par voie s.c. est comparable à d'autres agents biologiques. Toutefois, en l'absence de données de comparaison, l'efficacité relative du TCZ administré par voie s.c. par rapport à d'autres traitements biologiques demeure incertaine.

Les patients ont indiqué que la préparation de tocilizumab pour injection s.c. leur offre une plus grande liberté et améliore leur prise en charge de la maladie. Ils espèrent également que l'administration par voie s.c. réduira leur nombre de visites à la clinique, et ils ont fait part de leur préférence pour ce mode d'administration. De l'avis de l'expert clinique que nous avons consulté dans le cadre de cet examen, la préférence des patients devrait jouer un rôle déterminant dans la décision de remplacer le traitement i.v. par le traitement s.c. Par conséquent, les patients nouvellement diagnostiqués et candidats à un traitement par le TCZ se verront probablement prescrire la préparation pour injection s.c. plutôt que la préparation pour injection i.v.

### Conclusions

Deux ECR de non-infériorité à double insu, double placebo et contrôlés par agent actif (SUMMACTA et MUSASHI) et un ECR de supériorité contrôlé par placebo (BREVACTA) ont répondu aux critères d'inclusion retenus dans le cadre de cet examen. Chacun de ces essais a été mené auprès de patients adultes atteints de PR évolutive modérée ou grave qui n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement antérieur par un ARMM. Les résultats de l'essai BREVACTA ont démontré que l'administration de TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines était supérieure au placebo pour ce qui est de la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 de même que pour l'ensemble des critères d'évaluation secondaires, y compris les scores d'activité de la maladie (seuils ACR50 et ACR70), la rémission (score DAS), le fonctionnement physique (scores HAQ-DI) et la qualité de vie (score SF-36). Les essais SUMMACTA et MUSASHI ont effectué une comparaison directe du TCZ par voie s.c. et du TCZ par voie i.v. Dans l'essai SUMMACTA, le TCZ par voie s.c. (administration toutes les semaines) et le TCZ par voie i.v. ont été administrés en même temps qu'un ARMM non biologique, tandis que dans l'essai MUSASHI, le TCZ par voie s.c. (administration toutes les deux semaines) et le TCZ par voie i.v. ont été administrés en monothérapie. Dans l'essai SUMMACTA, l'administration hebdomadaire de TCZ par voie s.c. a été non inférieure à celle du TCZ par voie i.v. en ce qui a trait à la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20. Aucune différence significative entre les traitements n'a été notée sur le plan des critères d'évaluation secondaires qui comprenaient notamment la proportion de patients ayant présenté une moindre activité de la maladie (seuils ACR50 et ACR70), une rémission (score DAS), une amélioration du fonctionnement physique (scores HAQ-DI) ou de la qualité de vie (score SF-36). De même, dans l'essai MUSASHI, l'administration de TCZ par voie s.c. toutes les deux semaines a été non inférieure à l'administration de TCZ par voie i.v. pour ce qui est de la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20. Cependant, bien que les résultats de l'essai MUSASHI aient répondu aux critères retenus pour la non-infériorité, l'efficacité du TCZ administré par voie s.c. toutes les deux semaines a été significativement plus faible sur le plan statistique que celle du TCZ administré par voie i.v. pour ce qui est de la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20. Les présentations s.c. et i.v. du TCZ étaient similaires en ce qui concerne les types et l'incidence des effets indésirables, même si le nombre de réactions au point d'injection a été plus élevé chez les patients recevant le TCZ par voie s.c.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ACTEMRA

**TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS**

Résultats	SUMMACTA		MUSASHI		BREVACTA <sup>a</sup>	
	TCZ		TCZ		TCZ	Placébo
	162 mg s.c.	8 mg/kg i.v.	162 mg s.c.	8 mg/kg i.v.	162 mg s.c.	
	Toutes les sem.	Toutes les 4 sem.	Toutes les 2 sem.	Toutes les 4 sem.	Toutes les 2 sem.	
<b>Nbre de patients randomisés (N)</b>	1 262		348		656	
<b>Réponse ACR20 (PP)</b>						
n/N (%)	387/558 (69,4)	394/537 (73,4)	126/159 (79,2)	138/156 (88,5)	266/437 (60,9) <sup>b</sup>	69/219 (31,5) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	-4,0 (-9,2 à 1,2)		-9,4 (-17,6 à -1,2)		29,5 (22,0 à 37,0) $p < 0,0001$	
<b>Réponse ACR50 (PP)</b>						
n/N (%)	262/558 (47,0)	261/537 (48,6)	101/159 (63,5)	105/156 (67,3)	174/437 (39,8) <sup>b</sup>	27/219 (12,3) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	-1,8 (7,5 à 4,0)		-4,3 (-14,7 à 6,0)		27,9 (21,5 à 34,4) $p < 0,0001$	
<b>Réponse ACR70 (PP)</b>						
n/N (%)	134/558 (24,0)	150/537 (27,9)	59/159 (37,1)	64/156 (41,0)	86/437 (19,7) <sup>b</sup>	11/219 (5,0) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	-3,8 (-9,0 à 1,3)		-3,8 (-14,5 à 6,8)		14,8 (9,8 à 19,9) $p < 0,0001$	
<b>Rémission : DAS28-VSG &lt; 2,6 (PP)</b>						
n/N (%)	198/516 (38,4)	184/498 (36,9)	79/159 (49,7)	97/156 (62,2)	111/347 (32,0) <sup>b</sup>	5/124 (4,0) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	0,9 (-5,0 à 6,8)		-12,5 (-23,4 à -1,6) <sup>d</sup>		28,6 (22,0 à 35,2) $p < 0,0001$	
<b>Score LDA : DAS28-VSG ≤ 3,2 (PP)</b>						
n/N (%)					157/347 (45,2) <sup>b</sup>	19/124 (15,3) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	0,03 (-0,03 à 0,09) <sup>d</sup>				30,3 (22,0 à 38,6) $p < 0,0001$	
<b>Réduction ≥ 0,3 du score HAQ-DI (PP)</b>						
n/N (%)	336/515 (65,2)	337/500 (67,4)	NS	NS	202/348 (58,0) <sup>b</sup>	58/124 (46,8) <sup>b</sup>
Différence pondérée (IC à 95 %) <sup>c</sup>	-2,3 (-8,1 à 3,4)		NS		12,1 (2,2 à 22,0) $p = 0,0170$	
<b>Effets indésirables</b>						
N	631	631	173	173	437	218
Patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	481 (76,2)	486 (77,0)	154 (89,0)	157 (90,8)	274 (62,7)	126 (57,8)
Patients ayant présenté au moins un EIG, n (%)	29 (4,6)	33 (5,2)	13 (7,5)	10 (5,8)	20 (4,6)	8 (3,7)
Abandons dus aux effets indésirables, n (%)	30 (4,8)	41 (6,5)	3 (1,7)	9 (5,2)	9 (2,1)	3 (1,4)
Décès, n (%)	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0
Effets indésirables notables, n (%)						
Infections (tous grades)	227 (36,0)	247 (39,1)			131 (30,0)	61 (28,0)
Infections (EIG)	9 (1,4)	9 (1,4)	2 (1,2)	5 (2,9)	9 (2,1)	4 (1,8)
Affections malignes	4 (< 1)	2 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ACTEMRA

Résultats	SUMMACTA		MUSASHI		BREVACTA <sup>a</sup>	
	TCZ		TCZ		TCZ	Placébo
	162 mg s.c.	8 mg/kg i.v.	162 mg s.c.	8 mg/kg i.v.	162 mg s.c.	
	Toutes les sem.	Toutes les 4 sem.	Toutes les 2 sem.	Toutes les 4 sem.	Toutes les 2 sem.	
Réactions d'hypersensibilité	44 (7,0)	73 (11,6)	NS	NS	19 (4,3)	8 (3,7)
Réactions au point d'injection	64 (10,1)	15 (2,4)	21 (12,1)	9 (5,2)	31 (7,1)	9 (4,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	46 (7,3)	73 (11,6)	16 (9,2)	13 (7,5)	28 (6,4)	14 (6,4)
Élévation de l'ALT	118 (18,7)	104 (16,5)	17 (9,8)	18 (10,4)	58 (13,3)	11 (5,0)
Élévation de l'AST	85 (13,5)	66 (10,5)			36 (8,2)	8 (3,7)

ACR = American College of Rheumatology; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate transaminase; DAS = score d'activité de la maladie; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; HAQ-DI = indice fonctionnel du questionnaire d'évaluation de la santé-Invalidité; IC = intervalle de confiance; i.v. = voie intraveineuse; LDAS = faible activité de la maladie; NS = non signalé; PP = selon le protocole; s.c. = voie sous-cutanée; VSG = vitesse de sédimentation globulaire; TCZ = tocilizumab.

<sup>a</sup> Population selon l'intention de traiter.

<sup>b</sup> Les patients qui ont abandonné l'essai prématurément, qui ont amorcé un traitement de sortie ou pour lesquels la réponse ACR n'a pu être calculée ont été considérés comme « non répondeurs ».

<sup>c</sup> Dans les essais SUMMACTA et BREVACTA, la différence a été ajustée pour les facteurs de stratification tels que la région et le poids corporel au moment de l'admission (< 60 kg, de 60 à < 100 kg, ou ≥ 100 kg), tandis que dans l'essai MUSASHI, la différence a été ajustée selon le poids corporel des patients au moment de l'admission (< 60 ou ≥ 60 kg) et l'administration antérieure d'inhibiteurs du TNF alpha.

<sup>d</sup> Calculé par l'ACMTS à l'aide du logiciel Review Manager; les valeurs négatives indiquent que moins de patients étaient en rémission dans le groupe ayant reçu le TCZ par voie s.c. que dans le groupe ayant reçu le TCZ par voie i.v.