



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments — **Version en langage clair**

TOCILIZUMAB **(Actemra — Hoffmann-La Roche Limited)** **Indication : Polyarthrite rhumatoïde**

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande qu'Actemra soit inscrit sur la liste des médicaments assurés par les régimes d'assurance-médicaments publics du Canada pour le traitement de l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active qui n'a pas vu une amélioration suffisante après avoir essayé les DMARD (soit les antirhumatismaux modificateurs de la maladie) et un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

Le traitement par Actemra doit être commencé à 4 mg/kg toutes les quatre semaines et inclure le méthotrexate ou d'autres DMARD. Actemra peut être pris seul si le patient ne peut pas prendre le méthotrexate en raison d'effets indésirables ou d'autres problèmes de santé. Le niveau d'amélioration avec Actemra devrait être mesuré après 16 semaines de traitement, avec la poursuite du traitement seulement en cas d'amélioration suffisante.

Motifs de la recommandation :

- La recommandation, qui nécessite une amélioration insuffisante avec les DMARD et les inhibiteurs du TNF- α , est conforme avec l'indication approuvée par Santé Canada qui déconseille l'utilisation générale d'Actemra chez le patient n'ayant pas vu une amélioration suffisante avec les DMARD seuls. Une étude médicale de patients n'ayant pas vu une amélioration suffisante avec les DMARD et les inhibiteurs du TNF- α a montré que l'ajout d'Actemra au méthotrexate a entraîné une amélioration de la réponse de l'American College of Rheumatology (ACR) et de la fonction physique (évaluée par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé [HAQ-DI]). Dans cette étude, on a vu une amélioration à la semaine 16, période après laquelle il est difficile d'évaluer la réponse avec fiabilité parce que les patients ont pu recevoir d'autres traitements s'ils n'ont pas vu une amélioration à ce moment.
- Les différences au niveau des résultats d'Actemra 4 mg/kg et d'Actemra 8 mg/kg étaient faibles et il est incertain si des doses différentes auraient un autre résultat pour le patient.

Recommandation en langage clair

À souligner :

- La définition d'une « amélioration insuffisante » avec les DMARD et les inhibiteurs du TNF- α devrait être la définition en place au lieu (ville, province) en question où le médicament est utilisé.
- Les données radiologiques indiquant qu'Actemra modifie la progression de la maladie ne sont pas claires. Il n'y a eu qu'une seule étude chez des patients ayant une réponse inadéquate aux DMARD seulement qui a examiné la progression radiographique. Le Comité ignore si ces résultats sont valides parce qu'il y avait une quantité importante de données manquantes à 52 semaines.
- La durée pour laquelle les résultats de l'étude ont été considérés valables était courte. D'ailleurs, aucune étude n'a comparé Actemra à d'autres agents biologiques ou aux traitements par DMARD rendus aussi efficaces que possible.
- La « réponse clinique » ou l'amélioration dans ces études a été définie selon des critères minimaux, tels qu'une amélioration de 20 % des critères de réponse ACR ou une amélioration de 1,2 point du Disease Activity Score for 28 joints (DAS 28). Le Comité a exprimé ses inquiétudes qu'il se peut que ces modestes améliorations ne soient pas suffisantes pour entraîner une amélioration notable à court terme et on ignore si ces modestes améliorations peuvent aider à prédire la progression de la maladie ou sa gravité à long terme.
- Le Comité se soucie également des taux élevés d'enzymes du foie chez le patient prenant Actemra et du risque rare mais plus élevé de perforation de l'estomac ou de l'intestin avec Actemra comparé aux inhibiteurs du TNF- α .

Contexte :

Actemra est un médicament qui aide à empêcher le système immunitaire d'attaquer les tissus sains de l'organisme. Un système immunitaire normal n'attaque pas les tissus sains. Chez la personne atteinte de polyarthrite rhumatoïde, son système immunitaire attaque les tissus normaux entraînant des dommages et de l'inflammation, surtout dans les tissus des articulations. Actemra intervient à une étape importante de cette attaque en bloquant une cytokine appelée l'interleukine-6 que l'on trouve à des niveaux élevés dans les articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïde. En affaiblissant l'attaque des tissus sains par le système immunitaire, Actemra peut réduire les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

Actemra est approuvé par Santé Canada pour la réduction chez l'adulte des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active qui n'ont pas vu une amélioration suffisante avec un ou plusieurs DMARD et/ou inhibiteurs du TNF- α . Néanmoins, Santé Canada recommande également que l'utilisation d'Actemra chez le patient n'ayant pas eu une amélioration suffisante avec un ou plusieurs DMARD seulement ne soit envisagée qu'au cas par cas.

Actemra devrait être utilisé avec le méthotrexate ou d'autres DMARD. Il peut aussi être administré seul si le patient ne peut pas prendre le méthotrexate en raison d'effets indésirables ou d'autres problèmes de santé. Seule ou en combinaison avec d'autres médicaments, la dose initiale d'Actemra devrait être de 4 mg/kg toutes les quatre semaines ; cette dose peut être augmentée à 8 mg/kg si nécessaire. Les doses supérieures à 800 mg sont déconseillées par Santé Canada. Actemra est disponible en solution pour perfusion veineuse fournie dans des fioles à dosage unique de 4 mL (80 mg), de 10 mL (200 mg) et de 20 mL (400 mg).

Recommandation en langage clair

Synthèse des constatations du CCCEM :

En prenant sa décision, le Comité a pris en compte les informations suivantes, préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Actemra et un examen des informations économiques préparé par le fabricant de ce médicament. Le Comité a également pris en compte les renseignements soumis par les groupes de patients au sujet des résultats et des questions d'importance aux patients touchés par cette condition pour laquelle ce médicament est indiqué ou qui pourrait utiliser ce médicament.

Essais cliniques

Le CCCEM a examiné six études de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active. Ces études ont été financées par le fabricant d'Actemra ou l'entreprise partenaire de ce fabricant. Cinq études (OPTION, LITHE, TOWARD, CHARISMA et SATORI) ont compris des patients n'ayant pas vu une amélioration suffisante avec des DMARD (le plus souvent avec le méthotrexate). Une étude (RADIATE) a inclut des patients n'ayant pas vu une amélioration suffisante avec des DMARD (le méthotrexate) et des inhibiteurs du TNF- α .

Études sur des patients d'ayant pas eu une amélioration suffisante avec des DMARD

- Les essais OPTION (623 patients) et LITHE (1 196 patients) ont duré 24 et 52 semaines respectivement et ont comparé Actemra 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines par au placebo (soit une injection ne contenant pas de médicament actif). Tous les trois traitements ont été ajouté au traitement continu parle méthotrexate.
- L'essai TOWARD (1 220 patients) a duré 24 semaines et a comparé Actemra 8 mg/kg toutes les quatre semaines au placebo, tous les deux étant ajoutés au traitement continu par DMARD.
- L'essai CHARISMA (359 patients) a duré 16 semaines et a comparé Actemra 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines au placebo. Tous les traitements ont été ajoutés au traitement continu par le méthotrexate. Cette étude a également comparé certains patients prenant uniquement Actemra (à des doses de 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines) à certains patients prenant le méthotrexate seulement.
- L'essai SATORI (127 patients) a duré 24 semaines et a comparé des patients prenant Actemra 8 mg/kg toutes les quatre semaines à un groupe de patients prenant uniquement le méthotrexate.

Études sur des patients d'ayant pas eu une amélioration suffisante avec des DMARD et des inhibiteurs du TNF- α

- L'essai RADIATE (499 patients) a duré 24 semaines et a comparé Actemra 4 mg/kg et 8 mg/kg toutes les quatre semaines au placebo. Tous les traitements étaient ajoutés au traitement continu par le méthotrexate.

Dans ces six essais, plus de 80 % des patients ont terminé l'étude. Cependant, quatre essais (OPTION, LITHE, TOWARD et RADIATE) ont permis aux patients de prendre un autre traitement ne faisant pas partie de l'étude (soit un traitement d'échappement) s'il n'y avait pas une amélioration suffisante avant la semaine 16. Les résultats de patients après la réception d'un traitement additionnel en dehors de l'étude n'ont pas été rapportés. Donc, il y a une grande quantité de données manquantes après la semaine 16, ce qui aurait pu fausser les résultats après cette période.

Recommandation en langage clair

Critères

Les objectifs principaux de ces études ont été d'évaluer :

- le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 (une amélioration de 20 %) à la semaine 24 (dans toutes les études sauf CHARISMA, qui a évalué la réponse ACR 20 à la semaine 16).
- les modifications du score Genant-modified Sharp (GmSS) à la semaine 52 (essai LITHE)
- les modifications du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) à la semaine 52 (essai LITHE).

Les critères de réponse de l'échelle de l'ACR 20 ont compris :

- le nombre d'articulations enflées
- le 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 HAD-DI ou du HAQ modifié
- le taux de sédimentation de la protéine C réactive ou des érythrocytes (ces tests sanguins évaluent le niveau d'inflammation au sein de l'organisme).

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 les modifications radiographiques 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) et 290 (le plus important endommagement), lequel est la somme du score du rétrécissement de l'espace entre les articulations (entre zéro et 145) et celui de l'érosion entre les articulations (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. On estime que la différence minimale du HAQ-DI d'importance au patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'établit entre 0,2 et 0,25.

D'autres critères étaient définis a priori dans l'étude méthodique du PCEM. Le Comité a commenté sur les critères suivants : la qualité de vie (selon l'enquête de santé du SF-36), la fatigue, les événements indésirables graves, les événements indésirables et les nouvelles infections.

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 améliorée, 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

Recommandation en langage clair

HAQ-DI. Aucune donnée relative au rétablissement de la libido ou à l'amélioration des structures de sommeil n'a été recensée par ces études.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Actemra contre placebo ajouté au traitement par le méthotrexate ou à un DMARD chez les patients n'ayant pas obtenu une amélioration suffisante avec un DMARD

- L'ACMTS a groupé les données de 24 semaines des essais OPTION, LITHE et TOWARD. Ces données ont montré que 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 d'Actemra comparativement au placebo. Les données de la semaine 16 (avant le traitement d'échappement) ont montré des résultats similaires.
- Dans l'essai LITHE, les patients prenant Actemra (l'une dose ou l'autre) avaient moins d'aggravement de leur polyarthrite rhumatoïde sur la radiographie à 52 semaines par rapport au placebo. Cependant, il y a de l'incertitude quant à la validité de ces résultats étant donné la quantité importante de données manquantes.
- L'ACMTS a groupé les données à 16 semaines des essais OPTION, LITHE et TOWARD. Ces données ont montré des améliorations sensibles à court terme au niveau de l'état fonctionnel et de la fatigue avec les deux doses d'Actemra par rapport au placebo. On estime que ces améliorations sont assez sensibles pour être d'importance aux patients.
- L'analyse des données groupées de 24 semaines provenant des essais OPTION, LITHE et TOWARD, des améliorations de l'élément physique de l'échelle SF-36 étaient plus importantes avec Actemra (les deux doses) par rapport au placebo. Néanmoins, ces différences sont minimales et peut être sans grande différence aux patients. Des améliorations au niveau de l'aspect mental de l'échelle SF-36 ont été encore plus faibles. Le Comité a exprimé ses inquiétudes que les résultats de l'échelle SF-36 sont incertains puisque les variations par rapport au départ n'ont été rapportées qu'à la semaine 24, période après laquelle il y a eu beaucoup de données manquantes.
- Le Comité estime que les données provenant de l'échelle DAS 28 ne sont pas très utiles en raison de la manière dont les données ont été amassées et analysées.

Actemra contre placebo ajouté au traitement par le méthotrexate chez les patients n'ayant pas obtenu une amélioration suffisante avec un DMARD et un inhibiteur du TNF- α

- Dans l'essai RADIATE, le pourcentage de patients obtenant une réponse aux échelles ACR 20 et ACR 50 à 24 semaines était plus important pour les deux doses d'Actemra comparativement au placebo. Seule la dose plus importante d'Actemra (8 mg/kg) a entraîné un pourcentage plus élevé de patients obtenant une réponse à l'échelle ACR 70 par rapport au placebo à la semaine 24. L'examen des données à la semaine 16 a produit les mêmes résultats.
- Selon les données de la semaine 16 provenant de l'essai RADIATE, des améliorations à court terme au niveau de l'état fonctionnel et de la fatigue ont été plus grandes pour les deux doses d'Actemra que pour le placebo.
- Dans l'essai RADIATE, des améliorations à la semaine 24 de l'élément physique de l'échelle SF-36 ont été plus grandes pour les deux doses d'Actemra que pour le placebo. Il n'y a eu aucune différence entre Actemra et le placebo au niveau de l'aspect mental de

Recommandation en langage clair

l'échelle SF-36. Le Comité estime que 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 beaucoup de données manquantes.

- Le Comité estime que les données provenant de l'échelle DAS 28 ne sont pas très utiles en raison de la manière dont ces données ont été amassées et analysées.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les données groupées de toutes les études jusqu'à 24 semaines laissent penser que l'ajout d'Actemra (les doses de 4 mg/kg et de 8 mg/kg) au méthotrexate ou aux DMARD a entraîné plus d'effets indésirables que le placebo. Aussi, plus de patients se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables comparativement au placebo. Cependant, il est difficile de comparer le nombre d'effets indésirables parce que les patients prenaient Actemra ou le placebo pour différentes périodes de traitement.
- Des taux de globules blancs faibles et des infections (graves ou non) étaient plus fréquentes chez les patients sous Actemra par rapport à d'autres traitements étudiés.
- Des augmentations d'enzymes du foie et de lipides dans le sang étaient plus fréquentes chez le patient sous Actemra qu'avec le placebo. Ces variations ne semblent pas avoir entraîné des effets indésirables tels que l'hépatite (l'inflammation du foie) ou des troubles cardiaques lors des essais cliniques.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique comparant le coût d'Actemra à celui d'Orencia (l'abatacept), de Humira (l'adalimumab), d'Enbrel (l'éta nercept), de Remicade (l'infliximab) et de Rituxan (rituximab) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active (n'ayant pas vu une amélioration suffisante avec un ou plusieurs DMARD et/ou inhibiteurs du TNF- α). Le coût annuel d'Actemra dépend de la dose et du poids du patient. Pour un patient de 75 kg, le coût annuel d'Actemra pourrait varier entre 11 348 \$ et 17 472 \$ s'il reçoit des doses de 4 mg à 8 mg par kg toutes les quatre semaines. Le coût annuel maximal pour un patient pesant plus de 100 kg et recevant la dose maximum de 800 mg pour perfusion serait de 23 296 \$. Ces coûts sont similaires au coût annuel d'autres agents biologiques : Orencia (de 18 619 \$ à 24 825 \$), Humira (18 388 \$), Enbrel (de 18 942 \$ à 20 486 \$), Simponi (le golimumab, 17 364 \$) et Rituxan (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 qu'Actemra 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 qu'Actemra ralentisse ou arrête la progression de la maladie et soulage les symptômes quotidiens, y compris la douleur, entraînant donc une amélioration

Recommandation en langage clair

de la qualité de vie. La douleur a fait partie des critères de réponse 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 (telles que mesurée par l'échelle SF-36) ne sont pas de validité certaine.

Autres sujets de discussion :

- Le risque de perforation gastro-intestinale semble être plus probable avec Actemra qu'avec aux inhibiteurs du TNF- α .
- Les avantages et les effets néfastes d'Actemra par rapport à ceux des autres agents biologiques sont inconnus. Une analyse de l'ACMTS combinant des données de différentes études laisse penser qu'Actemra est associé à des taux de réponse similaires aux échelles ACR 50 et ACR 70 que les inhibiteurs du TNF- α chez les patients obtenant une amélioration suffisante avec les DMARD.
- Quatre des six essais compris dans l'étude, y compris l'essai LITHE de 52 semaines, ont offert aux patients la possibilité de recevoir d'autres traitements en dehors de l'étude (soit un traitement d'échappement) à 16 semaines. Cette conception d'étude rend difficile la comparaison des avantages et des effets néfastes d'Actemra par rapport au placebo.
- Les critères de la réponse de l'ACR sont le résultat composé de plusieurs éléments, dont l'opinion du patient sur sa progression et les résultats de tests sanguins. On ignore si la réponse de l'ACR prédit la rapidité de la progression de la maladie ou la sévérité.

Membres du CCCEM présents :

Les Drs 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^{re} 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 :

L'information contenue dans cette version en langage clair de la recommandation du CCCEM à propos de ce médicament est fondée sur l'information trouvée dans la version technique de la recommandation du CCCEM.

En faisant sa recommandation, le CCCEM a pris en compte les meilleures données probantes cliniques et pharmacoéconomiques disponibles au moment. Les professionnels de la santé et ceux qui désirent des informations plus détaillées sont priés de consulter la version technique accessible dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

Recommandation en langage clair

À propos du CCCEM :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants ; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions quant à la couverture d'un médicament.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres traitements disponibles. Des informations provenant de patients, présentées par les groupes de patients canadiens, sont prises en compte par les examens du PCEM et lors des délibérations du CCCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à l'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 d'un laboratoire pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

Recommandation en langage clair