

RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TOFACITINIB

(Xeljanz — Pfizer Canada inc.)

Indication : polyarthrite rhumatoïde

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du tofacitinib sur la liste des médicaments, en association avec le méthotrexate (MTX) pour l'atténuation des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, ou en monothérapie chez les personnes présentant une intolérance au MTX, si le critère clinique et les conditions ci-dessous sont respectés :

Critère clinique :

- Réponse inadéquate à l'un ou à plusieurs antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) non biologiques.

Conditions :

- Inscription sur la liste de la même manière que les ARMM biologiques
- Posologie quotidienne devant ne pas dépasser 10 mg (c.-à-d. 5 mg deux fois par jour)
- Coût des régimes d'assurance-médicaments pour le tofacitinib ne devant pas dépasser les coûts des régimes d'assurance-médicaments pour les ARMM biologiques remboursés.

Motifs de la recommandation :

1. Cinq essais contrôlés, randomisés (ECR) et à double insu réalisés auprès de patients atteints de PR active ont démontré la supériorité du traitement de tofacitinib, avec ou sans traitement de fond composé d'ARMM, par rapport au placebo pour l'obtention d'une réponse clinique, mesurée à l'aide des critères des outils de l'American College of Rheumatology (ACR), à savoir ACR 20, ACR 50 et ACR 70.
2. Tout comme les ARMM biologiques utilisés dans le traitement de la PR, le tofacitinib est associé à un risque accru d'effets nocifs, notamment de malignités et d'infections graves.
3. Au prix indiqué de 23,10 \$ le comprimé de 5 mg (46,19 \$ par jour), le Programme d'examen commun des médicaments (PCEM) de l'ACMTS estime que le traitement avec le tofacitinib est plus coûteux que le traitement composé du produit biologique ultérieur infliximab (Inflectra), du tocilizumab par voie intraveineuse (IV) et du tocilizumab par voie sous-cutanée (SC), avec des coûts supplémentaires allant de 1 272 \$ à 8 718 \$ dans la première année de traitement chez les patients pesant 70 kg.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — 18 mars 2015

Avis de recommandation finale — 17 avril 2015

© ACMTS 2015

Page 1 sur 8

SR0380

Contexte :

Le tofacitinib est un inhibiteur de la Janus kinase approuvé par Santé Canada pour l'atténuation des signes et symptômes de la PR chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui obtiennent une réponse insuffisante avec le MTX. Ce médicament est approuvé sous forme de comprimés oraux de 5 mg deux fois par jour, pour une utilisation en monothérapie (si le patient présente une intolérance au MTX) ou en association avec le MTX.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a pris en considération l'information préparée par le PCEM qui suit : un examen systématique des ECR portant sur le tofacitinib, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et l'information fournie par des groupes de patients concernant les résultats et enjeux importants pour les personnes atteintes de PR.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé de l'information présentée par trois groupes de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- La PR est une affection inflammatoire caractérisée par un gonflement, une douleur et une destruction des articulations pouvant nécessiter une intervention chirurgicale majeure sur les articulations touchées. La douleur représente souvent le symptôme le plus inquiétant, causant des difficultés dans la réalisation des tâches quotidiennes de la vie, dans les relations ainsi que dans le travail et les loisirs.
- Les traitements actuels de la PR comprennent les ARMM (biologiques et non biologiques), les antiinflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes et les analgésiques. Ces traitements comportent d'importants effets indésirables, notamment de la fièvre, des sueurs nocturnes, des nausées, des vomissements, de la fatigue, des ecchymoses ou des saignements, des étourdissements, des démangeaisons, une perte de poids, des douleurs gastriques, une pâleur, des essoufflements, une accélération du rythme cardiaque, une perte d'appétit, un ictère, une sécheresse cutanée, une alopecie et une immunosuppression.
- La gestion de la PR chez les patients nécessite souvent une combinaison de plusieurs médicaments. Lorsque les patients répondent au traitement, ce dernier peut s'avérer très efficace, mais chez d'autres patients, les traitements actuels ne sont que partiellement efficaces ou totalement inefficaces. Par ailleurs, les bienfaits déclinent fréquemment au fil du temps. Les groupes de patients ont souligné que le fait d'avoir un vaste choix de traitement augmente la probabilité d'accès à des médicaments abordables et efficaces comportant moins d'effets secondaires.
- Chez certains patients, l'administration par voie orale est plus pratique que l'administration IV ou SC nécessaire pour les AARM biologiques. De plus, elle permet aussi d'éviter certains effets indésirables, comme les réactions au site d'injection, les cicatrices veineuses et le tissu cicatriciel.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM inclut cinq ECR, à double insu commandités par le fabricant et réalisés dans le but d'évaluer l'efficacité et les effets néfastes du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour ainsi que de l'adalimumab (uniquement dans l'étude 1064) par rapport au placebo. Une étude a été menée chez des patients qui avaient déjà présenté une réponse insuffisante à un ou plusieurs inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)

(étude 1032), tandis que les autres études ont été réalisées chez des patients ayant démontré une réponse insuffisante aux ARMM non biologiques ou au MTX (études 1044, 1045, 1046 et 1064). Le tofacitinib a été administré en monothérapie dans l'étude 1045 et en combinaison avec des AARM comme traitement de fond dans les études 1032, 1044, 1046 et 1064. Les périodes à double insu des études étaient de 6 à 24 mois. Toutefois, l'arrêt précoce (à trois mois) était autorisé pour les groupes recevant le placebo. Les données du tofacitinib présentées dans le présent rapport sont limitées à des groupes de traitement biquotidien de 5 mg, en conformité avec la posologie recommandée dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada.

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Parmi ceux-ci, le CCEM a discuté de ce qui suit :

- Taux de réponse selon l'instrument de mesure ACR 20 — Défini comme étant la proportion de patients ayant démontré une amélioration \geq à 20 % du nombre d'articulations sensibles et gonflées et une amélioration \geq à 20 % de trois séries de mesures de l'ACR sur les cinq restantes par rapport aux mesures initiales : évaluation globale de l'arthrite par le patient, évaluation globale de l'arthrite par le médecin, évaluation de la douleur arthritique par le patient, questionnaire HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire–Disability Index*) et protéine C réactive (CRP).
- Taux de réponse selon les instruments de mesure ACR 50 et ACR 70 — Similaire à l'ACR 20, mais avec des améliorations \geq 50 % et \geq 70 %.
- HAQ-DI — Questionnaire qui évalue le degré de difficulté observé par le patient durant la semaine en cours dans huit domaines d'activités de la vie quotidienne : s'habiller et se laver, se lever, manger, marcher, hygiène, lever les bras, agripper et autres activités. La différence minimale cliniquement importante (DMCI) est estimée à 0,22.
- Évaluations du score d'activité de la maladie (SAM) — Évaluent l'activité de la maladie à l'aide des mesures suivantes : nombre d'articulations sensibles/douloureuses (28 articulations); nombre d'articulations gonflées (28 articulations); CRP ou vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE); et évaluation globale de l'arthrite par le patient (pour le DAS28-4 [VSE]). Les taux de réponse ont été calculés selon la proportion de patients atteignant un DAS28-4 (VSE) $<$ 2.6 ou un DAS28-4(CRP) $<$ 2.6.
- Le Score total de Sharp modifié (STSm) — Mesure la présence d'érosions dans les mains et les pieds et la présence d'un rétrécissement de l'interligne articulaire dans les mains, les poignets et les pieds. Les scores de chaque caractéristique relative à chacune des articulations sont additionnés. Pour les scores d'érosion, 16 sites dans chaque main et poignet et 12 sites dans chaque pied ont été évalués à l'aide d'une échelle de six points allant de 0 à 5. Pour le rétrécissement de l'interligne articulaire, 15 sites différents dans chaque main et poignet et six sites dans chaque pied ont été évalués à l'aide d'une échelle de cinq points allant de 0 à 4.
- Questionnaire abrégé *Short-Form 36* (SF-36) — Un instrument de mesure générique de l'état de santé en 36 points qui évalue huit domaines de la santé globale : la capacité physique fonctionnelle, l'aspect physique (RCP), les douleurs corporelles, la santé globale, la vitalité, le fonctionnement social, l'aspect émotionnel et la santé mentale (RCM). Des scores plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie liée à la santé. Les huit sous-domaines sont mesurés individuellement sur une échelle de 0 à 100, une augmentation du score indiquant l'amélioration de l'état de santé. La DMCI est estimée de 2,5 à 5 points.

- Échelle d'évaluation *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) – échelle de mesure de la fatigue — Un questionnaire rempli par le patient et composé de 13 éléments évaluant la fatigue. La notation de cet instrument varie de 0 à 52, les scores plus élevés représentant une amélioration de l'état du patient (c'est-à-dire, une diminution de la fatigue). La DMCI suggérée pour l'échelle de fatigue FACIT en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde se situe entre 3 et 4 points.

Les cinq essais utilisent trois mesures identiques pour les points d'arrêt coprimaires (ACR 20, HAQ-DI et le taux de patients atteignant un DAS28-4[VSE]<2,6). Le point d'arrêt primaire de la réponse selon l'ACR 20 a été évalué à trois mois (études 1032 et 1045) ou six mois (études 1044 1046 et 1064). Le point d'arrêt primaire de la variation des valeurs initiales pour le HAQ-DI a été évalué à trois mois dans tous les essais. Le point d'arrêt primaire du DAS28-4(VSE) < 2,6 a été évalué à trois mois (études 1032 et 1045) ou six mois (études 1044 1046 et 1064). L'étude 1044 a utilisé un quatrième point d'arrêt primaire pour le STSm. Aucune autre étude n'a mesuré les résultats radiographiques.

Efficacité

Réponse insuffisante à l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (étude 1032)

- Une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients traités par le tofacitinib ont répondu au traitement selon les résultats de l'ACR 20, ACR 50 et ACR 70 par rapport aux patients traités par placebo : ACR 20 (42 % contre 25 %; $P = 0,0025$), ACR 50 (27 % contre 8 %; $P < 0,0001$) et 70 de l'ACR (13 % contre 2 %; $P < 0,0001$).
- Le tofacitinib a démontré un seuil d'amélioration statistiquement supérieur à celui du placebo, selon les résultats du HAQ-DI (différence moyenne [DM] -0, 3; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0, 4 à -0, 1), DAS28-4 (VSE) < 2.6 (7 % contre 2 %); DAS28-4 (CRP) < 2,6 (20 % contre 5 %), SF-36 – RCM (DM 3,15; IC à 95 % de 0,87 à 5,43), SF-36 – PCS (DM 3,63; IC à 95 % de 1,94 à 5,31) et échelle de fatigue FACIT (DM 5.15; IC à 95 % de 2,77 à 7,54).

Réponse insuffisante aux AARM/MTX

Tofacitinib en monothérapie (étude 1045)

- Une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients traités par tofacitinib ont répondu au traitement selon les résultats de l'ACR 20, ACR 50 et ACR 70 par rapport aux patients traités par placebo : ACR 20 (60 % contre 27 %; $P < 0,0001$); ACR 50 (31 % contre 13 %; $P < 0,0001$); et ACR 70 (15 % contre 6 %; $P = 0,0026$).
- Le tofacitinib a démontré une amélioration statistiquement supérieure comparativement au placebo selon les résultats du HAQ-DI (-0, DM 3; IC à 95 % de -0, 4 à -0, 2), DAS28-4 (CRP) < 2,6 (19 % contre 5 %), SF-36 – MCS (DM 3,02; IC à 95 % de 0,93 à 5,12), SF-36 – PC (DM 4,16; IC à 95 % de 2,33 à 5,99) et échelle de fatigue FACIT (DM 3,86; IC à 95 % de 1,93 à 5,78). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'atteinte du DAS28-4 (VSE) < 2,6 ($P = 0,618$).

Tofacitinib en combinaison avec les ARMM (études 1044 1046 et 1064)

- À six mois, la proportion de répondants selon les résultats de l'ACR 20, ACR 50 et ACR 70 était plus importante chez les groupes recevant le tofacitinib comparativement au placebo (tous les groupes $P < 0,0001$) :
 - Étude 1044 : ACR 20 (52 % contre 26 %), ACR 50 (32 % contre 8 %) et ACR 70 (15 % contre 1 %)
 - Étude 1046 : ACR 20 (53 % contre 31 %), ACR 50 (34 % contre 13 %) et ACR 70 (13 % contre 3 %)
 - Étude 1064 : ACR 20 (52 % contre 28 %), ACR 50 (37 % contre 12 %) et ACR 70 (20 % contre 2 %).
- Dans l'étude 1064, l'adalimumab s'est également montré supérieur statistiquement par rapport au placebo selon les résultats de l'ACR 20, ACR 50 et ACR 70. La proportion des répondants d'après l'ACR 20 était similaire à six mois et douze mois dans les groupes recevant l'adalimumab et le tofacitinib.
- Dans l'ensemble des trois études, le tofacitinib a démontré une amélioration généralement statistiquement supérieure par rapport au placebo selon le HAQ-DI, DAS28-4 (VSE) $< 2,6$, DAS28-4 (CRP) $< 2,6$, SF-36 – MCS, SF-36 – PC et l'échelle de fatigue FACIT, à l'exception de l'HAQ-DI et du DAS28-4 (VSE) $< 2,6$ dans l'étude 1044, au cours de laquelle la signification statistique n'a pas été évaluée en raison de la procédure de tests hiérarchiques.
- Des scores de STSm supérieurs (c.-à-d., dénotant une aggravation) par rapport aux valeurs initiales ont été observés à la fois dans le groupe recevant le tofacitinib et celui recevant le placebo, et on ne note aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes à six mois (DM $-0,34$; IC à 95 % de -0 à $0,04$) ou douze mois (DM -0 ; IC à 95 % de $-1,27$ à $0,02$).

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Au cours des trois premiers mois des essais inclus, la proportion de patients qui ont subi au moins un événement indésirable variait entre 49 % et 53 % dans les groupes traités par le tofacitinib, 47 à 61 % dans les groupes recevant le placebo et 52 % dans le groupe traité par l'adalimumab.
- Les événements indésirables graves variaient de < 1 à 6 % dans les groupes traités par le tofacitinib, 2 à 5 % dans les groupes recevant le placebo et 3 % dans le groupe traité par l'adalimumab.
- Les abandons en raison d'événements indésirables variaient entre 1 % et 7 % dans les groupes traités par le tofacitinib, 1 à 5 % dans les groupes recevant le placebo et 5 % dans le groupe traité par l'adalimumab.
- Au cours des trois premiers mois des essais inclus, des infections graves ont été signalées chez un patient (0,6 événement pour 100 patients-années) ayant reçu le placebo et chez huit patients (2,8 événements pour 100 patients-années) ayant reçu le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. La fréquence totale des infections était de 20 % dans le groupe traité par le tofacitinib à une posologie biquotidienne de 5 mg et de 18 % dans le groupe recevant le placebo. Les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et les infections des voies urinaires représentaient les infections le plus souvent signalées.

- Les malignités (à l'exclusion du cancer de la peau sans présence de mélanome) ont été signalées chez deux (0,2 %) patients (0,7 événement pour 100 patients-années) ayant été traités par le tofacitinib, et chez aucun patient ayant reçu le placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse de minimisation des coûts qui compare le coût du tofacitinib 5 mg deux fois par jour aux AARM biologiques suivants : adalimumab, étanercept, golimumab, infliximab, l'abatacept, certolizumab pégol, tocilizumab, anakinra et rituximab chez les patients atteints de PR modérément à sévèrement active qui ont obtenu une réponse insuffisante avec le MTX. L'hypothèse d'une efficacité et d'une tolérance similaires entre les agents était fondée sur l'étude 1064 et une comparaison financée par le fabricant de traitements mixtes avec d'autres AARM biologiques. L'analyse a été réalisée dans la perspective du payeur public canadien sur un horizon temporel de deux ans. Seuls les coûts d'acquisition du médicament ont été considérés et ces derniers sont tirés du Programme d'accès exceptionnel de l'Ontario. Les coûts administratifs des médicaments injectables ne sont pas inclus. Le fabricant a soumis un prix de 23,0965 \$ par comprimé de 5 mg (soit, 46,19 \$ par jour).

Le PCEM a noté les limitations clés suivantes dans la présentation économique du fabricant :

- L'efficacité et l'innocuité comparatives du tofacitinib par rapport aux AARM biologiques au-delà de 12 semaines sont incertaines.
- Une surestimation du coût du tocilizumab IV par le fabricant a entraîné une sous-estimation des coûts différentiels totaux du tofacitinib comparativement au tocilizumab.
- Pour les AARM biologiques dosés selon le poids, le fabricant a uniquement considéré un poids de 70 kg ou de 100 kg, sauf pour l'abatacept. Le PCEM a envisagé un spectre plus large de poids (50 kg, 70 kg et 101 kg) afin d'être mieux à même d'évaluer le coût différentiel du tofacitinib comparativement aux AARM biologiques.

D'après les nouvelles analyses du PCEM, au prix journalier actuel de 46,19 \$ (16 872 \$ par année) et en se basant sur le poids moyen d'un patient de 70 kg, le tofacitinib devrait se traduire par des économies de coûts allant de 495 \$ à \$ 6 829 dans la première année de traitement comparativement à l'adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab (Remicade), anakinra, abatacept et à deux traitements de rituximab. Le tofacitinib devrait se traduire par des coûts supplémentaires variant de 1 272 \$ à 8 718 \$ dans la première année de traitement, comparativement à l'infliximab (Inflixtra), un produit biologique ultérieur, le tocilizumab IV 4 mg/kg tous les quatre semaines et le tocilizumab SC toutes les deux semaines.

La possibilité d'économies de coût associées au tofacitinib dépend du poids du patient et de l'augmentation importante de la posologie : chez un patient pesant 50 kg, le tofacitinib est plus cher que la plupart des produits biologiques dont la dose est calculée selon le poids, à l'exception de l'infliximab, lorsqu'il est administré à une dose maximale de 10 mg/kg, et que le tocilizumab SC administré selon une posologie hebdomadaire. Toutefois, en se basant sur le poids d'un patient de 101 kg, le tofacitinib revient moins cher que la plupart des produits biologiques, à l'exception du tocilizumab IV à la dose de 4 mg/kg toutes les quatre semaines.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le tofacitinib est administré par voie orale, ce qui est plus pratique pour certains patients que les perfusions et les injections sous-cutanées nécessaires pour certains AARM biologiques.
- L'expert clinique consulté par le PCEM a noté que les cliniciens pourraient envisager d'augmenter la posologie du tofacitinib jusqu'à 10 mg deux fois par jour chez les patients obtenant une réponse insuffisante à la dose de 5 mg deux fois par jour. Cela signifie que la posologie recommandée de 5 mg deux fois par jour serait dépassée.
- Le critère d'arrêt précoce utilisé dans les essais cliniques limite la capacité de faire des comparaisons au-delà de trois mois de traitement.
- L'Agence européenne des médicaments, arrivant à la conclusion que les bienfaits ne l'emportaient pas sur les effets néfastes, a refusé d'accorder une autorisation de mise sur le marché pour le tofacitinib.
- Le traitement avec le tofacitinib est associé à une augmentation des paramètres lipidiques, notamment du cholestérol total, des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des lipoprotéines de haute densité. La monographie de produit indique que l'effet de ces paramètres lipidiques élevés sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'a pas été déterminé et que leur évaluation doit être effectuée au début du traitement, soit quatre à huit semaines après le commencement du traitement, et ensuite tous les six mois.
- Enrayer la progression des dommages structurels est un objectif important du traitement de la PR. Toutefois, aucune amélioration statistiquement significative des scores radiographiques n'a été observée dans l'étude 1044 pour le tofacitinib par rapport au placebo.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté une insuffisance de preuves dans les domaines suivants :

- Il n'y a aucune étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du tofacitinib par rapport aux AARM biologiques.
- Le profil d'innocuité à long terme du tofacitinib nécessite une évaluation plus poussée.
- L'innocuité et l'efficacité du tofacitinib n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 70 ans.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 mars 2015

Membres absents :

Un membre du CCEM n'a pu assister à la réunion.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.