

ACTEMRA^{MC}

Arthrite juvénile idiopathique (polyarticulaire et systémique)

Avis transmis au ministre en janvier 2022

Marque de commerce : Actemra

Dénomination commune : Tocilizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 162 mg/0,9 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à la solution pour injection sous-cutanée (S.C.) d'Actemra^{MC}, présentée en seringue et en stylo, sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire (AJIp) et systémique (AJIs), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique modérée ou grave, avec manifestations articulaires prédominantes.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m² ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication;
- et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec un agent modulateur de la réponse biologique titré de façon optimale pendant au moins 5 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
 - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée sont données à raison de 162 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants de moins de 30 kg, et de 162 mg toutes les semaines, pour les enfants de 30 kg ou plus.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique modérée ou grave, avec manifestations systémiques prédominantes.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir eu, avant le début du traitement, 1 articulation ou plus avec synovite active et l'un des 3 éléments suivants :
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
 - un autre signe d'inflammation chronique tel que : anémie, thrombocytose, leucocytose;
 et
- présenter au moins une atteinte systémique parmi les suivantes :
 - persistance d'épisodes de fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);
 - éruption cutanée typique;
 - adénomégalie, hépatomégalie ou splénomégalie;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- inflammation ou épanchement séreux.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- présenter deux des éléments suivants ou une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
 - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées;
- et
- disparition des épisodes de fièvre.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée sont données à raison de 162 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants de moins de 30 kg, et de 162 mg toutes les semaines, pour les enfants de 30 kg ou plus.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
- et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m² ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
 - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée sont données à raison de 162 mg toutes les 3 semaines pour les enfants de moins de 30 kg et de 162 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6), cette dernière étant une cytokine impliquée dans l'inflammation. Il est notamment indiqué pour le traitement de :

- l'AJIp chez les enfants âgés de 2 ans ou plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement antérieur par des agents de rémission modificateurs de la maladie;
- l'AJs évolutive chez les patients âgés de 2 ans ou plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement antérieur par un ou plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticostéroïdes à action générale.

Le tocilizumab s'administre par voie S.C. à raison de 162 mg chaque semaine ou toutes les deux ou trois semaines, selon l'indication et le poids du patient.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La solution pour perfusion I.V. de tocilizumab est inscrite sur les listes des médicaments selon certaines conditions, entre autres pour le traitement de l'AJIp ([INESSS 2015](#)) et de l'AJs ([INESSS 2012](#)). La solution pour injection S.C., disponible sous forme de seringue préremplie ([INESSS 2015](#)) et de stylo auto-injecteur ([INESSS 2019](#)), est inscrite sur les listes, notamment pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) selon certaines conditions. Il a d'ailleurs été établi lors de l'évaluation de la solution

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de tocilizumab administrée avec le stylo, qu'elle est bioéquivalente à celle administrée avec la seringue. Mentionnons que d'autres agents biologiques sont inscrits pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs, tels l'abatcept (Orencia^{MC}), l'étanercept (Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}). Quant à l'adalimumab (Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Hulio^{MC}, Idacio^{MC}), il est inscrit uniquement pour le traitement de l'AJIp.

Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la solution pour injection S.C. d'Actemra^{MC} pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Ruperto (2021), qui rapporte les résultats des études JIGSAW 117 et JIGSAW 118, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Il s'agit de deux essais de phase Ib multicentriques et à devis ouvert, qui ont pour but de déterminer la dose de tocilizumab S.C. permettant d'atteindre une exposition semblable à celle obtenue par le tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp (étude JIGSAW 117) et de l'AJIs (étude JIGSAW 118). Ils ont été réalisés sur 51 et 52 patients âgés de moins de 17 ans. Pour être admis, les patients atteints d'AJIp devaient avoir obtenu une réponse inadéquate au méthotrexate et ceux atteints d'AJIs, une réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux glucocorticoïdes. Les patients pouvaient être naïfs au tocilizumab ou être traités par le tocilizumab I.V. Ils ont reçu, pendant 52 semaines, une injection de 162 mg de tocilizumab par voie S.C. à l'aide de la seringue préremplie, selon leur poids, aux fréquences suivantes :

- toutes les deux ou trois semaines pour le traitement de l'AJIp;
- chaque semaine ou tous les 10 jours pour le traitement de l'AJIs.

Il est à noter que la posologie initiale d'une injection tous les 10 jours a été modifiée pour une injection toutes les 2 semaines, à la suite des résultats de l'analyse intermédiaire de la semaine 14.

Les paramètres d'évaluation sont notamment la surface sous la courbe (SSC) et la concentration plasmatique minimale.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse des études JIGSAW 117 et JIGSAW 118 sont les suivants :

- Il s'agit d'études de bonne qualité méthodologique.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. De plus, elles correspondent à celles des études antérieurement réalisées avec le tocilizumab par perfusion I.V. (Brunner 2015, De Benedetti 2012).
- Bien que les patients ne soient pas stratifiés selon leur expérience antérieure du tocilizumab, des analyses de sous-groupes sont présentées.
- L'absence d'un groupe de référence recevant du tocilizumab I.V. est déplorée.
- Les comparaisons sont descriptives; des comparaisons statistiques auraient été souhaitables.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les principaux constats issus de ces études sont les suivants :

Pharmacocinétique

La dose de tocilizumab pour administration par injection S.C. a été déterminée afin de présenter une biodisponibilité similaire à celle de la solution pour perfusion I.V. Ainsi, il apparaît qu'une dose de 162 mg de tocilizumab S.C. toutes les deux ou trois semaines pour le traitement de l'AJIp et chaque semaine ou toutes les deux semaines pour le traitement de l'AJs, pour les patients pesant respectivement au moins 30 kg ou moins de 30 kg, permet d'obtenir des résultats sur les paramètres pharmacocinétiques (SSC, concentration minimale) comparables à ceux obtenus par le tocilizumab I.V. aux posologies recommandées (p. ex. 8 ou 10 mg/kg toutes les quatre semaines pour le traitement de l'AJIp et 8 ou 12 mg/kg toutes les deux semaines pour le traitement de l'AJs, pour des patients pesants respectivement au moins 30 kg ou moins de 30 kg).

Efficacité

Bien qu'exploratoire, l'efficacité relative du tocilizumab S.C. semble comparable à celle du tocilizumab I.V., notamment sur l'amélioration du score *Juvenile Arthritis Disease Activity Score including 71 joints* (JADAS-71).

Innocuité

Le tocilizumab S.C. est généralement bien toléré. Mis à part les réactions au site d'injection, son profil d'innocuité semble similaire à ce qui a été observé dans les études réalisées avec le tocilizumab pour perfusion I.V.

Besoin de santé

Les patients atteints d'AJI, chez qui le tocilizumab est prescrit en raison, par exemple, de son mécanisme d'action différent de celui des inhibiteurs du facteur de nécrose tumoral alpha (anti-TNF α), le reçoivent actuellement par perfusion I.V. Une formulation pour injection S.C. représenterait ainsi une option de traitement supplémentaire. Cette nouvelle option a l'avantage de nécessiter moins de manipulations, ce qui pourrait se traduire par une réduction du risque de contamination microbienne. De plus, bien que l'administration actuelle du tocilizumab I.V. soit généralement moins fréquente que celle pour injection S.C., elle nécessite un accès veineux et implique des déplacements à la clinique de perfusion, ce qui peut constituer une contrainte pour certains enfants ou leurs parents.

Parmi les traitements remboursés actuellement pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs, deux anti-TNF α , l'adalimumab et l'étanercept sont inscrits sous forme de solution pour injection S.C. pour le traitement de l'AJIp et seul l'étanercept l'est pour le traitement de l'AJs. Ainsi, le tocilizumab S.C. représenterait un choix supplémentaire. De plus, la fréquence d'administration du tocilizumab S.C. pourrait permettre des injections moins fréquentes pour certains patients (c.-à-d. pesant 30 kg ou plus) comparativement à celle des anti-TNF α . Il est aussi à noter que seuls l'adalimumab et le tocilizumab sont approuvés par Santé Canada pour le traitement de l'AJIp des enfants âgés de moins de 4 ans, l'étanercept n'étant autorisé qu'à partir de cet âge-là. Le tocilizumab est donc le premier traitement administré par voie S.C. pour le traitement de l'AJs dans cette population pédiatrique âgée de moins de 4 ans.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la solution injectable S.C. de tocilizumab en seringue préremplie et en stylo auto-injecteur, tous deux à la teneur de 162 mg/0,9 ml, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX

Les prix de vente garantis des présentations du tocilizumab S.C. et du tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition des différentes formulations de tocilizumab

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût annuel d'acquisition du traitement ^c
Tocilizumab Actemra ^{MC} Sol. Inj. S.C. (seringue ou stylo), 162 mg/0,9 ml	<u>AJIp :</u> < 30 kg : 162 mg toutes les 3 semaines ≥ 30 kg : 162 mg toutes les 2 semaines	355,00 \$/162 mg	6 035 ou 9 230 \$
	<u>AJs :</u> < 30 kg : 162 mg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg : 162 mg toutes les semaines	355,00 \$/162 mg	9 230 ou 18 460 \$
COMPARATEURS			
Tocilizumab Actemra ^{MC} Sol. Perf. I.V. (fiolle), 20 mg/ml	<u>AJIp :</u> < 30 kg : 10 mg/kg, ≥ 30 kg : 8 mg/kg, toutes les 4 semaines	179,20 \$/4 ml 448,00 \$/10 ml 896,00 \$/20 ml	4 780 à 16 548 \$ ^d
	<u>AJs :</u> < 30 kg : 12 mg/kg, ≥ 30 kg : 8 mg/kg, toutes les 2 semaines	179,20 \$/4 ml 448,00 \$/10 ml 896,00\$/20 ml	9 318 à 23 296 \$ ^d

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; AJs : Arthrite juvénile idiopathique systémique; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Posologies, selon le poids corporel, tirées de la monographie du produit.

b Prix tirés de la *Liste des médicaments* de septembre 2021.

c Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, mais, pour le calcul du coût du tocilizumab en Sol. Perf. I.V., il inclut les pertes en médicament.

d La borne inférieure de l'intervalle correspond au poids corporel moyen d'un enfant âgé de 2 ans, soit 12 kg, alors que la borne supérieure est calculée pour un patient ayant un poids corporel moyen de 76 kg.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement du tocilizumab S.C. à celui du tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Sur un horizon temporel d'une année, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments ainsi que, pour la formulation pour perfusion I.V. uniquement, d'administration du traitement et de perte de productivité pour le parent qui accompagne l'enfant.

Selon l'analyse du fabricant, le coût de traitement de l'AJIp avec la formulation pour injection S.C. est de ■■■ \$, alors qu'il est de ■■■ \$ avec celle pour perfusion I.V. Pour l'AJs, ces coûts sont respectivement de ■■■ et ■■■ \$. Ainsi, le tocilizumab S.C. permet d'engendrer des économies annuelles pour les deux formes d'AJI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées globalement similaires entre ces formulations de tocilizumab, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Quelques modifications ont toutefois été apportées à l'analyse soumise et celles ayant le plus d'impact sur les résultats sont énumérées ci-dessous.

- Le coût moyen des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste et les pertes en médicaments du tocilizumab I.V. ont été ajoutés.
- Les statistiques de facturation de la RAMQ du tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs, de janvier 2015 à décembre 2020, ont été utilisées pour estimer le poids corporel moyen des patients. À partir de leur âge au moment de la facturation, la distribution du poids a été approximée au moyen des courbes de croissance usuelle. Bien que l'approche retenue par le fabricant soit considérée comme adéquate, à savoir l'estimation du poids des patients à partir des études pivots CHERISH et TENDER, l'INESSS juge que l'utilisation des données de la RAMQ permet d'obtenir des valeurs davantage représentatives de la population québécoise. Sur cette base, il a été déterminé qu'environ 5 % et 24 % des patients atteints d'AJIp et d'AJIs respectivement pèsent moins de 30 kg. Par ailleurs, le poids moyen de 76 kg a été utilisé comme borne maximale, ce dernier étant celui utilisé par convention dans les analyses de l'INESSS.
- Puisque les perfusions de tocilizumab I.V. se font dans des cliniques privées existantes et que les frais d'administration sont assumés par celles-ci, ces coûts ont été exclus de l'analyse. Cette hypothèse a également été retenue pour les patients recevant le tocilizumab S.C. qui auraient besoin de l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration; en concordance avec des évaluations récentes dont le contexte est comparable, la proportion serait établie à 5 %. Bien qu'il n'y ait aucun coût de ressources professionnelles associé à l'administration des traitements, ceux en lien avec la perte de productivité liée aux déplacements pour les patients requérant une aide pour l'administration sont toutefois inclus dans la perspective sociétale, à savoir 100 % pour la perfusion I.V. et 5 % pour l'injection S.C.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation de coûts comparant les formulations pour injection sous-cutanée et pour perfusion intraveineuse du tocilizumab pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et systémique (INESSS)

Perspective sociétale	Coût de traitement annuel
ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE (AJIp)	
Tocilizumab S.C.	
Acquisition du médicament ^{a,b}	9 429 \$
Pertes de productivité ^c	21 \$
Total ^d	9 450 \$
Tocilizumab I.V.	
Acquisition du médicament ^b	18 482 \$
Pertes de productivité ^c	799 \$
Total ^d	19 281 \$
ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE SYSTÉMIQUE (AJIs)	
Tocilizumab S.C.	
Acquisition du médicament ^{a,b}	16 891 \$
Pertes de productivité ^c	37 \$
Total ^d	16 928 \$
Tocilizumab I.V.	
Acquisition du médicament ^b	30 925 \$
Pertes de productivité ^c	1 597 \$
Total ^d	32 522 \$

I.V. : Intraveineux; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; S.C. : Sous-cutané.

- Pour l'AJIp, ce coût repose sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait annuellement 4,25 ordonnances et 17 administrations chez les patients de moins de 30 kg ainsi que 6,5 ordonnances et 26 administrations chez les patients de 30 kg ou plus. Pour l'AJIs, c'est plutôt 6,5 ordonnances et 26 administrations chez les patients de moins de 30 kg ainsi que 13 ordonnances et 52 administrations chez les patients de 30 kg ou plus.
- Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. La distribution du poids des patients est estimée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, couvrant la période de janvier 2015 à décembre 2020, du tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp.
- Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne au Québec, provenant de Statistique Canada ainsi que de l'Institut de la statistique du Québec; 3,75 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation pour perfusion I.V. et 1 heure pour celle de la formulation pour injection S.C. Il est présumé que, respectivement, 100 % et 5 % des personnes pourraient avoir besoin de l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration du tocilizumab.
- L'utilisation de la perspective du MSSS, représentée par le coût d'acquisition du médicament uniquement, exerce une faible incidence sur les résultats.

Il en ressort, selon la perspective sociétale, que le coût de traitement par le tocilizumab S.C. est inférieur au coût de traitement par le tocilizumab I.V.; il permet d'engendrer des économies annuelles par patient de 9 831 \$ (AJIp) et de 15 594 \$ (AJIs). De plus, bien que la différence soit moindre, des économies sont également observées lorsque la perspective du MSSS est considérée.

Il est intéressant de noter qu'en moyenne, les coûts d'acquisition de la solution injectable S.C. du tocilizumab sont inférieurs à ceux de la solution pour perfusion I.V. Cependant, pour une minorité de patients, l'introduction du tocilizumab S.C. pourrait amener des dépenses supplémentaires pour le système de santé plutôt que des économies, alors que son coût d'acquisition est plus élevé pour les patients atteints d'AJIp ou d'AJIs ayant un poids entre 30 et 35 kg ainsi que ceux atteints d'AJIp pesant moins de 16 kg. Finalement, il convient de rappeler que le tocilizumab I.V. a fait l'objet d'entente

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'inscription confidentielle. Ainsi, dans l'éventualité où le prix réellement payé pour ce dernier est inférieur à celui décrit par son prix de vente garanti, l'écart observé pour le tocilizumab S.C s'en trouverait réduit.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Comparativement à la formulation pour perfusion I.V. de tocilizumab, les présentations pour injection S.C. s'accompagnent d'une préparation facilitée, associée à une économie de temps, pour les professionnels manipulant ce médicament et qui doivent installer un accès veineux à une population pédiatrique et adolescente. Tout comme l'étanercept et l'adalimumab, le tocilizumab pour injection S.C. peut être administré au domicile du patient par auto-administration ou par un parent, après les premières injections réalisées sous supervision médicale. Par conséquent, il ne requiert pas de plateau technique ni la présence d'une ressource médicale pour son administration. Un programme de soutien est actuellement offert par le fabricant aux patients recevant le tocilizumab pour perfusion I.V., leur donnant accès à un réseau de cliniques pour son administration. Ce réseau regroupe des cliniques situées dans plusieurs régions du Québec. Ainsi, aucune économie de temps substantielle pour les professionnels de la santé n'est attendue dans le réseau public, advenant l'inscription des présentations pour injection S.C.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du tocilizumab S.C. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs. Elle repose notamment sur des statistiques canadiennes ainsi que sur des données internes du fabricant. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire pour l'AJIp

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement	■, ■ et ■	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées (30 jours)	s. o.	109, 111 et 114
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tocilizumab S.C. (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	25, 50 et 70 %
Provenance des parts de marché	Tocilizumab I.V.	Tocilizumab I.V.
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT		
Proportion de patients avec un poids corporel		
< 30 kg	■ %	5 %
≥ 30 kg	■ %	95 %
Coût du tocilizumab S.C. ^a	<u>Annuel, par patient</u>	<u>Par ordonnance</u>
< 30 kg	■ \$	524 \$
≥ 30 kg	■ \$	801 \$
Coût du tocilizumab I.V. ^a	<u>Annuel, par patient</u>	<u>Par ordonnance</u>
Moyen	■ \$	1 540 \$
< 30 kg	■ \$	s. o.
≥ 30 kg	■ \$	s. o.

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutané; s. o. : Sans objet.

a Dans l'analyse du fabricant, il s'agit des coûts d'acquisition des médicaments, alors que dans celle de l'INESSS, les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste ont également été considérés.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire pour l'AJIs

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement	■, ■ et ■	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées (30 jours)	s. o.	104, 107 et 111
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tocilizumab S.C. (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	25, 50 et 70 %
Provenance des parts de marché	Tocilizumab I.V.	Tocilizumab I.V.
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT		
Proportion de patients avec un poids corporel		
< 30 kg	■ %	24 %
≥ 30 kg	■ %	76 %
Coût du tocilizumab S.C. ^a	<u>Annuel, par patient</u>	<u>Par ordonnance</u>
< 30 kg	■ \$	801 \$
≥ 30 kg	■ \$	1 601 \$
Coût du tocilizumab I.V. ^a	<u>Annuel, par patient</u>	<u>Par ordonnance</u>
Moyen	■ \$	30 925 \$
< 30 kg	■ \$	s. o.
≥ 30 kg	■ \$	s. o.

AJIs : Arthrite juvénile idiopathique systémique; I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutané; s. o. : Sans objet.

a Dans l'analyse du fabricant, il s'agit des coûts d'acquisition des médicaments, alors que dans celle de l'INESSS, les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste ont également été considérés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon le fabricant, le traitement de ■■■, ■■■ et ■■■ patients atteints d'AJIp et de ■■■, ■■■ et ■■■ patients atteints d'AJs, au cours de la première, deuxième et troisième année respectivement, engendrerait des économies totales sur 3 ans de ■■■ \$ sur le budget de la RAMQ.

L'INESSS adhère à plusieurs hypothèses formulées par le fabricant. Notamment, il est d'avis que la totalité des parts de marché du tocilizumab S.C. proviendrait de la formulation pour perfusion I.V. Toutefois, certaines modifications ont été apportées et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats.

- Population admissible au traitement : Le fabricant a estimé le nombre de patients admissibles à partir de données d'utilisation du tocilizumab I.V. tirées de la base de données du programme de soutien aux patients EffortConjoint. Pour établir les tendances d'utilisation, l'INESSS s'est plutôt basé sur le nombre d'ordonnances dérivé des statistiques de facturation de la RAMQ; elles portent sur le tocilizumab I.V. utilisé spécifiquement pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs, sur la période s'échelonnant de janvier 2015 à décembre 2020. Cette approche par ordonnance fait que moins d'hypothèses doivent être posées, comme au regard de l'observance et de la persistance thérapeutiques annuelles des patients. Par ailleurs, afin de prendre en compte la fréquence d'administration qui diffère entre les catégories de poids corporel (< 30 kg et ≥ 30 kg), les formes d'AJI et les formulations de tocilizumab, un ajustement a été effectué pour estimer le nombre d'ordonnances par durée standardisée de 30 jours. L'ensemble de ces modifications a pour conséquence de diminuer la taille du marché visé et ainsi les économies attendues de l'introduction du tocilizumab S.C. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs.
- Poids corporel des patients et coût du tocilizumab I.V. : Le fabricant a utilisé les études pivots CHERISH et TENDER afin de déterminer la répartition des patients selon les catégories de poids (< 30 kg et ≥ 30 kg) ainsi que le poids moyen pour chacune des catégories afin d'estimer les coûts annuels de traitement. Pour sa part, comme pour l'analyse de minimisation des coûts, l'INESSS s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du tocilizumab I.V. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJs afin de déterminer l'âge des patients et d'en dériver le poids corporel attendu à partir des courbes de croissance. Ce changement a pour effet d'augmenter l'écart entre les deux formulations, le ratio coût de la solution pour perfusion I.V./coût de la solution pour injection S.C. s'en trouvant accru dans l'analyse de l'INESSS. Les économies sont donc augmentées par rapport à celles estimées par le fabricant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à la solution pour injection sous-cutanée d'Actemra^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'AJIp ou d'AJIs (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ (AJIp) ^a	19 642 \$	40 739 \$	61 837 \$	122 218 \$
Nombre d'ordonnances (AJIp)	27	56	85	168
RAMQ (AJIs) ^a	35 088 \$	72 874 \$	112 011 \$	219 273 \$
Nombre d'ordonnances (AJIs)	26	54	83	163
IMPACT NET^b				
RAMQ (AJIp)	-20 491 \$	-42 022 \$	-64 280 \$	-126 793 \$
RAMQ (AJIs)	-30 500 \$	-62 751 \$	-96 753 \$	-190 004 \$
Total	-50 991 \$	-104 773 \$	-161 033 \$	-316 797 \$
Analyses de sensibilité		Scénario inférieur ^c		-193 680 \$
		Scénario supérieur ^d		-382 149 \$

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; AJIs : Arthrite juvénile idiopathique systémique; S.C. : Sous-cutané.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte de prises de parts de marché plus faibles du tocilizumab S.C. (21, 34 et 37 %, sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une méthode alternative permettant d'estimer le nombre d'ordonnances standardisées (121, 129 et 137 sur 3 ans pour l'AJIp et 120, 130 et 139 sur 3 ans pour l'AJIs).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout de ces indications au tocilizumab S.C. engendrerait des économies d'environ 316 800 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle un total de 331 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire la solution pour injection S.C. de tocilizumab, présentée en seringue et en stylo, sur les listes des médicaments pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs, à une certaine condition. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du tocilizumab pour administration I.V. a déjà été reconnue pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs. De plus, il a déjà été établi que la solution de tocilizumab administrée par le stylo auto-injecteur est bioéquivalente à celle administrée avec la seringue lors de l'évaluation du tocilizumab pour le traitement de la PAR.
- Les paramètres pharmacocinétiques observés chez les patients atteints d'AJIp et d'AJIs et traités par du tocilizumab S.C. sont semblables à ceux observés chez les patients traités par du tocilizumab I.V. De plus, bien qu'exploratoire, l'efficacité relative du tocilizumab S.C. semble comparable à celle du tocilizumab I.V.
- Le tocilizumab S.C. est généralement bien toléré, son innocuité est similaire à celle de la formulation I.V., mis à part une augmentation des réactions au site d'injection.
- Les présentations pour injection S.C. de tocilizumab représentent des options additionnelles. Elles permettent de réduire les manipulations par rapport à sa présentation en fiole, qui est destinée à une administration intraveineuse, ainsi qu'une économie de temps pour les professionnels manipulant ce médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'administration I.V. du tocilizumab requiert des déplacements dans une clinique de perfusion, ce qui peut constituer une contrainte pour certains patients ou leurs parents.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité globalement similaires, le coût de traitement par le tocilizumab S.C. pour le traitement de l'AJIp et de l'AJIs est inférieur à celui du traitement par le tocilizumab I.V., et ce, peu importe la perspective retenue. Cela en fait donc une option jugée efficiente.
- L'ajout de ces indications reconnues pour le paiement au tocilizumab S.C. engendrerait des économies de 316 797 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années, pour le remboursement de 331 ordonnances standardisées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et coll.** Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110-7.
- **De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et coll.** Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
- **Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.** Monographie de produit ACTEMRA^{MC}. Mississauga; mars 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Actemra^{MC}- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec. Qc :INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Actemra_Ajp_2015_02_CAV.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Actemra^{MC}- Arthrite juvénile idiopathique systémique. Québec. Qc :INESSS;2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/actemra_2012_10_CAV.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Actemra^{MC}- Polyarthrite rhumatoïde (PAR) – S.C. Québec. Qc :INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/ActemraSC_PAR_2015_02_CAV.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Actemra^{MC}- Polyarthrite rhumatoïde et artérite à cellules géantes. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Actemra_2019_06.pdf.
- **Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV, et coll.** Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2021;60(10):4568-80.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).