

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Tocilizumab (Actemra)

(Hoffmann-La Roche)

Indication : le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG) chez l'adulte.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Tocilizumab (Actemra)
Indication	Le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG) chez l'adulte
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Posologie	162 mg de tocilizumab en injection sous-cutanée une fois par semaine avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines
Date de l'avis de conformité	Le 27 octobre 2017
Fabricant	Hoffmann-La Roche

Sommaire

Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vasculite systémique de gros vaisseaux sanguins qui se manifeste presque exclusivement après 50 ans¹. La symptomatologie comporte des céphalées, de la fatigue, la claudication intermittente massétérine, une perte de vision temporaire ou permanente, l'hyperesthésie du cuir chevelu, le syndrome de la crosse aortique et la pseudopolyarthrite rhizomélique¹. L'inflammation granulomateuse de la paroi vasculaire touche surtout l'aorte et ses branches ainsi que les branches de la carotide externe; elle peut provoquer des sténoses, des occlusions ou des anévrismes². La perte de vision étendue, permanente, annoncée parfois par une perte de vision temporaire, la douleur oculaire ou la diplopie, peut survenir soudainement due à l'occlusion des artères ciliaires courtes postérieures³. Les options destinées au traitement de l'ACG sont limitées et les lignes directrices de pratique clinique recommandent la prednisone ou la prednisolone s'il y a suspicion d'ACG, avant même que le diagnostic soit confirmé par la biopsie ou l'imagerie de l'artère temporale. En général, les symptômes disparaissent rapidement avec la corticothérapie; si le patient demeure asymptomatique et que les paramètres biochimiques sont normaux, la dose du corticostéroïde peut être réduite graduellement dans une période d'un à deux ans. La corticothérapie orale de longue durée entraîne une panoplie d'effets indésirables et accroît le risque de fractures, d'aggravation du diabète et de l'hypertension, d'accidents thrombotiques, de saignement digestif, de faiblesse musculaire due à la myopathie, de glaucome et de cataracte^{4,5}. Les effets psychologiques de la corticothérapie comprennent l'insomnie, l'instabilité psychomotrice, l'hypomanie et la dépression⁶. Au vu du taux de rechute élevé et des effets indésirables associés à la corticothérapie orale, il y a un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques destinées à la prise en charge de l'ACG.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) humaine; il inhibe la signalisation en se liant aux récepteurs de l'IL-6 solubles et membranaires⁷. Il est d'usage autorisé dans le traitement de l'ACG chez l'adulte à la dose

recommandée de 162 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine. Au Canada, il est également d'usage autorisé dans le traitement de la polyarthrite juvénile idiopathique et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du tocilizumab en seringues préremplies à 162 mg/0,9 ml (administration par injection sous-cutanée) dans le traitement de l'ACG chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'étude GiACTA est un essai clinique de 52 semaines comparatif randomisé (ECR) et à double insu qui évalue le tocilizumab en injection sous-cutanée comparativement à un placebo dans le traitement de l'ACG évolutive chez des personnes de 50 ans ou plus. Pour tous les participants, le diagnostic d'ACG est confirmé par la présence de symptômes crâniens univoques de l'ACG ou de symptômes de pseudopolyarthrite rhizomélique et un résultat positif de la biopsie ou de l'imagerie de l'artère temporale. La maladie est soit nouvellement diagnostiquée soit récidivante; les patients sont traités par la prednisone à raison de 20 à 60 mg par jour. Au nombre de 251, ce sont des femmes (70 % à 78 %) de race blanche (94 % à 100 %) pour la grande majorité, et l'âge moyen par groupe va de 67,8 à 69,5 ans.

Les patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du tocilizumab à la dose de 162 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine, du tocilizumab à la dose de 162 mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines (avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines dans les deux groupes), du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines et du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines. Le schéma de décroissance de la prednisone prévu au protocole comporte une phase ouverte (de la dose de 60 mg par jour à la dose de 20 mg par jour) et une phase à double insu (pour les doses de moins de 20 mg par jour), et la prednisone cesse la semaine 26 ou la semaine 52. Les patients qui subissent une poussée de la maladie ou qui ne peuvent respecter le schéma de décroissance prévu au protocole parce que la maladie est toujours active ne sont plus soumis à ce schéma et peuvent recevoir la prednisone en traitement adjuvant.

La poussée est déterminée par l'investigateur et désigne la réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG ou une vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE) ≥ 30 mm en une heure attribuable à l'ACG. Même s'il y a des symptômes d'ACG ou une augmentation de la VSE, l'investigateur peut déterminer que le patient est encore en rémission s'il juge que les symptômes ne sont pas suffisamment graves pour dire qu'il y a une poussée de la maladie. La rémission s'entend de l'absence de poussée (telle qu'elle est décrite ci-dessus) et de la normalisation du taux de protéine C réactive (moins de 1 mg/dl). La rémission soutenue (principal critère d'évaluation) désigne l'absence de poussée après l'induction de la rémission dans les 12 semaines de la répartition aléatoire, qui se maintient de la semaine 12 à la semaine 52. L'analyse principale compare les deux groupes du tocilizumab au groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines du point de vue de la proportion de patients en rémission soutenue la semaine 52. Le principal critère d'évaluation secondaire a pour objectif de déterminer la non-infériorité du tocilizumab (les deux groupes) par rapport au placebo avec prednisone en dose

décroissante pendant 52 semaines quant à la proportion de patients en rémission soutenue.

L'étude GiACTA n'a pas la puissance et la durée suffisantes pour évaluer la morbidité à long terme liée à l'ACG et à l'usage de prednisone, dont les fractures et les événements cardiovasculaires, des aspects importants pour les patients. De plus, les données probantes ne proviennent que d'un seul ECR à l'effectif relativement peu nombreux dans chaque groupe de traitement (50 ou 100).

Efficacité

Dans les groupes du tocilizumab administré toutes les semaines et du tocilizumab administré toutes les deux semaines (chacun avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines), la proportion de patients en rémission soutenue la semaine 52 est respectivement de 56 % et de 53 %, alors que dans les groupes du placebo, l'un avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines, l'autre avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines, cette proportion est respectivement de 14 % et de 18 %. Dans la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter, la proportion de patients en rémission soutenue la semaine 52 qui ne prennent plus de prednisone est statistiquement plus grande dans les deux groupes du tocilizumab que dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines, la différence absolue avec le tocilizumab administré toutes les semaines étant de 42 % (intervalle de confiance [IC] à 99,5 % de 18 % à 66 %; $P < 0,0001$) et celle avec le tocilizumab administré toutes les deux semaines étant de 39 % (IC à 99,5 % de 12 % à 66 %; $P < 0,0001$).

En vertu du principal critère d'évaluation secondaire, le tocilizumab, aux deux schémas posologiques, s'avère non inférieur et supérieur au placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines dans la population vue selon l'intention de traiter, l'augmentation absolue de la proportion de patients en rémission soutenue étant de 38 % (IC à 99,5 % de 18 % à 59 %; $P < 0,0001$) pour le tocilizumab administré toutes les semaines et de 35 % (IC à 99,5 % de 10 % à 60 %; $P = 0,0002$) pour le tocilizumab administré toutes les deux semaines. Pour les deux groupes de tocilizumab, la borne inférieure de l'IC à 99,5 % de la différence de taux de rémission reste bien en deçà de la marge de non-infériorité de -22,5 %. Dans l'analyse des patients qui sont présents au terme de l'étude et qui ont été fidèles au traitement, les résultats sont du même ordre.

Les analyses de sensibilité ayant trait au principal critère d'évaluation laissent entrevoir que les constatations sont robustes en général. Des données de nature descriptive sur les sous-groupes formés en fonction de l'évolution de la maladie au moment de référence indiquent que le taux de rechute chez les patients dont la maladie est nouvellement diagnostiquée et chez les patients dont la maladie est récidivante est respectivement de 60 % et de 53 % dans le groupe du tocilizumab administré toutes les semaines, et respectivement de 58 % et de 48 % dans le groupe du tocilizumab administré toutes les deux semaines. Les taux de rémission soutenue dans les groupes du placebo vont de 7 % à 22 %. Selon ces données, il n'y a pas de différence notable quant au taux de rémission soutenue avec le tocilizumab et le placebo entre la maladie nouvellement diagnostiquée et la maladie récidivante, quoique ces données soient limitées par la petite taille des effectifs et qu'il n'y ait pas de mention des valeurs P des comparaisons entre les groupes ou de l'interaction entre le traitement et l'état de la maladie.

La proportion de patients qui ont reçu un traitement adjuvant par la prednisone dans le groupe du tocilizumab administré toutes les semaines, dans le groupe du tocilizumab

administré toutes les deux semaines, dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines et dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines est respectivement de 23 %, de 33 %, de 74 % et de 55 %. La dose de prednisone cumulée médiane dans la période de traitement à l'insu de 52 semaines (y compris les schémas en dose décroissante prévus, les doses de traitement adjuvant et les doses prescrites en dehors de l'étude) est de 1 862 mg dans les deux groupes du tocilizumab, de 3 296 mg dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines et de 3 818 mg dans le groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines. Pour ce qui est du délai de première poussée, il s'allonge avec le tocilizumab administré toutes les semaines comparativement aux deux groupes du placebo et avec le tocilizumab administré toutes les deux semaines comparativement au groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines; les rapports des risques instantanés allant de 0,23 à 0,39 et l'IC à 99 % excluant la valeur de l'hypothèse nulle. Cependant, la dose cumulée de prednisone et le délai de première poussée sont des résultats d'intérêt secondaire qui ne figurent pas dans la hiérarchie des analyses statistiques; ils doivent être considérés comme étant de nature exploratoire.

Dans l'ensemble, peu de différences d'importance clinique entre le tocilizumab et le placebo ont été détectées dans la mesure de la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire Short Form (36) Health Survey ou à l'évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Toutefois, l'essai clinique n'a pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur le plan des résultats rapportés par les patients et les instruments utilisés ne sont peut-être pas sensibles au changement chez des patients atteints d'ACG. Les résultats sont possiblement biaisés du fait de l'exclusion des données après traitement adjuvant, ces données n'étant pas manquantes par hasard, et l'exclusion peut aller à l'encontre des hypothèses inhérentes au modèle à mesures répétées, bien qu'une analyse ultérieure comprenant ces données produise des résultats semblables. Tous les résultats rapportés par les patients sont hors du cadre hiérarchique d'analyse statistique, et ils sont limités par l'étendue des données manquantes.

Pour ce qui est de la morbidité liée à l'ACG, il n'y a aucun cas de perte de vision permanente durant l'étude. Les complications visuelles les plus courantes sont la vision trouble (tocilizumab : 8 % à 20 %; placebo : 16 %), qui peut être causée par la corticothérapie. La plupart des patients de tous les groupes manifestent des signes et des symptômes d'ACG durant l'essai clinique, sans qu'il s'agisse forcément d'une poussée de la maladie.

Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique est d'avis que les différences quant à la rémission soutenue et à l'exposition à la prednisone entre le tocilizumab et le placebo, avec prednisone en dose décroissante pendant 26 ou 52 semaines, revêtent de l'importance dans la pratique clinique. Toutefois, l'on ne sait pas vraiment si le schéma décroissant de la dose de prednisone peut être généralisé, car dans la pratique clinique il n'y a pas de schéma normalisé de diminution de la dose d'un corticostéroïde. De plus, l'on ne sait pas si l'effet du traitement se traduira par une réduction à long terme de la morbidité liée à l'ACG (notamment l'accident vasculaire cérébral) ou de la morbidité liée à la corticothérapie (dont les fractures, le diabète, les événements cardiovasculaires et les cataractes), vu que l'essai clinique n'a pas la puissance et la durée suffisantes pour détecter des différences sur ces plans.

Effets néfastes

La plupart des participants de l'étude GiACTA de 52 semaines ont subi un incident indésirable à tout le moins, y compris des événements indésirables graves qui se produisent chez 14 % à 15 % des patients traités par le tocilizumab et chez 22 % à 26 % des patients prenant un placebo. Les infections ou infestations sont les événements indésirables les plus courants de la catégorie organes et systèmes (tocilizumab : 73 % à 75 %; placebo : 65 % à 76 %); 4 % à 7 % des patients des groupes du tocilizumab et 4 % à 12 % des patients des groupes du placebo ont subi une infection considérée comme étant grave. La fréquence des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est semblable dans les groupes du tocilizumab et du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 26 semaines (11 % à 12 %), mais aucun patient du groupe du placebo avec prednisone en dose décroissante pendant 52 semaines n'a cessé le traitement pour ce motif. Outre les infections, les effets indésirables notables précisés au protocole de l'examen du médicament sont rares ou leur fréquence est sensiblement la même dans tous les groupes d'intervention. L'étude étant de 52 semaines, elle n'offre pas d'information sur les incidents indésirables à long terme. Cependant, le profil d'innocuité du tocilizumab est bien connu en général, le médicament étant d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite juvénile idiopathique.

Place du médicament dans le traitement^a

Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique précise que le premier objectif du traitement de l'ACG consiste à maîtriser les signes et les symptômes de la maladie et à prévenir les complications comme la perte de vision et l'AVC. S'il n'y a pas de complications à l'instauration de la corticothérapie à haute dose (60 à 80 mg par jour), il n'y en aura fort probablement pas ensuite. Le second objectif est de diminuer progressivement la dose du corticostéroïde pour éviter la morbidité liée à la corticothérapie chronique à dose moyenne ou élevée.

La dose d'attaque élevée du corticostéroïde est en général maintenue durant un mois environ, après quoi les symptômes se sont atténués et les marqueurs de la phase aiguë (VSE, protéine C réactive) se sont normalisés; puis, cette dose diminue graduellement sur une période de six mois à un an jusqu'à la dose d'entretien qui va habituellement de 5 à 10 mg par jour. Le médecin, d'après son expérience, détermine le schéma de décroissance et, aux consultations, l'adapte selon les symptômes présents chez le patient et le résultat des analyses en laboratoire. Il n'y a pas de protocole établi de décroissance du corticostéroïde. La plupart des médecins conserveront le corticostéroïde à dose basse la deuxième année de la maladie, puis verront s'il est possible de le cesser graduellement. Ils sont plus de 50 % des patients à ne pas pouvoir se passer du corticostéroïde et à devoir poursuivre la corticothérapie leur vie durant.

La corticothérapie chronique est associée à une morbidité multiple, ce qui motive depuis longtemps la recherche d'un autre traitement ou d'un médicament d'épargne cortisonique. Le méthotrexate ne répond pas à ces attentes. Le tocilizumab représente la première percée dans le traitement de l'ACG. L'étude GiACTA démontre qu'il est efficace comme traitement d'épargne cortisonique. Le constat voulant qu'il soit possible de diminuer la dose du corticostéroïde chez près de 50 % des patients en six mois est convaincant. De plus, les données corroborent l'hypothèse selon laquelle le tocilizumab agit sur le processus

^aCette information reprend essentiellement l'avis du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la revue systématique.

pathologique fondamental. Une autre étude devra nous apporter la preuve irréfutable de cette constatation, la possibilité d'éviter complètement la corticothérapie. En outre, rien de probant ne dit encore que le tocilizumab peut réduire la morbidité à long terme liée à l'ACG ou à la corticothérapie.

Le clinicien expert indique que la démarche diagnostique de l'ACG peut varier d'un établissement à un autre en fonction de l'accessibilité à des outils de diagnostic comme l'angiographie par résonance magnétique (ARM), l'angiographie par tomographie par émission de positons (TEP). Au nombre des critères d'inclusion de l'essai clinique GiACTA figurait le diagnostic d'ACG confirmé en vertu d'une biopsie ou de l'imagerie de l'artère temporale par ARM, ATDM ou TEP. En réalité, une telle confirmation pose problème. Il est souvent difficile d'obtenir une biopsie à l'artère temporale en temps opportun, et les cas d'ACG n'ont pas tous une biopsie positive. La plupart des établissements n'offrent pas la TEP. L'ARM et l'ATDM procurent de l'information importante aux fins de diagnostic, mais l'accès en temps opportun varie d'une région à une autre au Canada, et le fait d'exiger ces examens pour participer à un essai clinique se traduit par des coûts additionnels notables. À cela s'ajoute le fait que la sensibilité et la spécificité de l'imagerie ne sont pas établies. Il reste également à déterminer l'utilité de l'imagerie pour confirmer la définition de la rémission et la durée du traitement. En l'absence d'information provenant d'une biopsie ou de l'imagerie, le clinicien doit s'en remettre au tableau clinique et à l'élévation des marqueurs de la phase aiguë. Même à cela, le tableau clinique peut varier, notamment une VSE normale chez environ 25 % des patients. Ainsi, le jugement du médecin dans la détection de l'ACG, soutenu le plus possible par des analyses ou examens de confirmation, constitue la norme de soins actuelle. Tout critère de remboursement du médicament exigeant absolument un test ou examen de confirmation limiterait l'accès au médicament pour ceux qui en ont besoin.

La tenue d'un registre des patients canadiens traités par le tocilizumab permettrait d'en savoir plus au sujet d'importants aspects de l'innocuité.

Conclusion

Un essai clinique, qui évalue le tocilizumab par rapport à un placebo dans le traitement de l'ACG évolutive, satisfait les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. La proportion de patients en rémission soutenue au terme de 52 semaines est statistiquement plus grande parmi les patients traités par le tocilizumab administré toutes les semaines ou toutes les deux semaines que parmi les patients prenant un placebo. Les données sur la dose cumulée de prednisone et le délai de première poussée sont favorables au tocilizumab par rapport au placebo, quoique ces paramètres soient analysés à titre exploratoire exclusivement. L'effet thérapeutique observé est important en pratique clinique, mais l'on ne sait pas si ce bénéfice se traduira par la réduction à long terme de la morbidité liée à l'ACG ou à la corticothérapie ou de la mortalité, des aspects importants pour les patients.

Peu de différences d'importance clinique entre le tocilizumab et le placebo ont été détectées dans la mesure de la qualité de vie liée à la santé. Toutefois, l'essai clinique n'a pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur ce plan et les instruments utilisés ne sont peut-être pas sensibles au changement chez des patients atteints d'ACG. Les analyses comportent des biais du fait de l'exclusion des données sur les patients qui ont dû subir un traitement adjuvant par la prednisone et également en raison de l'étendue des données manquantes.

Les infections sont les évènements indésirables les plus fréquents dans tous les groupes d'intervention.

Les données probantes se limitent à un seul ECR à l'effectif relativement peu nombreux dans chaque groupe de traitement et où le traitement dure 52 semaines.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Paramètre	GIACTA			
	Tocilizumab toutes les semaines (DPD sur 26 sem.) N = 100	Tocilizumab toutes les 2 sem. (DPD sur 26 sem.) N = 49	Placébo (DPD sur 26 sem.) N = 50	Placébo (DPD sur 52 sem.) N = 51
Rémission soutenue au terme de 52 semaines				
n (%)	56 (56)	26 (53)	7 (14)	9 (18)
Différence entre les groupes en % (IC à 99,5 %) valeur P^a				
versus placebo (DPD sur 26 sem.)	42 % (18 à 66) $P < 0,0001$	39 % (12 à 66) $P < 0,0001$	référence	s. o.
versus placebo (DPD sur 52 sem.)	38 % (18 à 59) $P < 0,0001$	35 % (10 à 60) $P = 0,0002$	s. o.	référence
Dose cumulée de prednisone en mg				
Dose escomptée médiane ^b (fourchette)	1 337 (350 à 2 632)	1 442 (333 à 2 632)	1 337 (952 à 2 632)	2 608 (823 à 3 903)
Dose réelle médiane ^c (fourchette)	1 862 (630 à 6 603)	1 862 (295 à 9 913)	3 296 (932 à 9 778)	3 818 (823 à 10 698)
Différence de dose réelle valeur P versus placebo (DPD sur 26 sem.)	$P < 0,0001^d$	$P = 0,0003^d$	référence	s. o.
Différence de dose réelle valeur P versus placebo (DPD sur 52 sem.)	$P < 0,0001^d$	$P < 0,0001^d$	s. o.	référence
Délai de poussée de la maladie				
n (%)	23 (23)	13 (26,5)	34 (68)	25 (49)
RRI (IC à 99 %) valeur P^e				
versus placebo (DPD sur 26 sem.)	0,23 (0,11 à 0,46) $P < 0,0001^d$	0,28 (0,12 à 0,66) $P = 0,0001^d$	référence	s. o.
versus placebo (DPD sur 52 sem.)	0,39 (0,18 à 0,82) $P = 0,0011^d$	0,48 (0,20 à 1,16) $P = 0,032^d$	s. o.	référence
Patients ayant subi ≥ 1 EIG, n (%)	15 (15)	7 (14)	11 (22)	13 (26)
Patients qui cessent le traitement pour cause d'EI, n (%)	11 (11)	6 (12)	6 (12)	0

Infections et infestations	5 (5)	1 (2)	1 (2)	0
GiACTA				
Paramètre	Tocilizumab toutes les semaines (DPD sur 26 sem.) N = 100	Tocilizumab toutes les 2 sem. (DPD sur 26 sem.) N = 49	Placébo (DPD sur 26 sem.) N = 50	Placébo (DPD sur 52 sem.) N = 51
Effets néfastes notables, n (%)				
Infections ou infestations	75 (75)	36 (73)	38 (76)	33 (65)
Infection grave	7 (7)	2 (4)	2 (4)	6 (12)
Neutropénie	4 (4)	2 (4)	0	0

DPD = dose de prednisone décroissante; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; sem. = semaine; s. o. = sans objet.

Note : La valeur $P < 0,005$ pour établir la signification statistique de la rémission soutenue au terme de 52 semaines; $P < 0,01$ pour tous les autres paramètres (valeurs P de nature descriptive).

^aTest de Cochran–Mantel–Haenszel ajusté en fonction de la dose d'attaque de prednisone (≤ 30 mg/jour, > 30 mg/jour).

^bLa dose cumulée escomptée est calculée selon la dose d'attaque de la prednisone et selon le schéma de décroissance en postulant qu'il se déroule tel quel.

^cLa dose réelle de prednisone est celle consignée au dossier du patient et elle comprend les doses de prednisone en traitement adjuvant, les doses de prednisone prescrites en dehors de l'essai ainsi que celles prévues au schéma de décroissance. Les valeurs P d'après le test van Elteren stratifié selon la dose de prednisone au moment de référence (≤ 30 mg/jour versus > 30 mg/jour). L'on calcule que les doses oubliées durant la phase de décroissance sont celles des comprimés à dose les plus basses. Les patients qui reçoivent la prednisone à dose accrue dans le cadre d'un traitement adjuvant sont pris en compte dans le groupe de traitement original. Il n'y a pas d'imputation pour les données manquantes.

^dHors de la hiérarchie d'analyse statistique.

^eModèle à risques proportionnels de Cox tenant compte du facteur de stratification de la dose d'attaque de prednisone (≤ 30 mg/jour, > 30 mg/jour).

Source : rapport d'étude clinique⁸