

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques – gastroentérologie et dermatologie

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques – gastroentérologie et dermatologie

Rédaction

Guillaume Lemieux
Caroline Poisson

Collaboration

Marie-Claude Aubin
Sara Beha
Yoann Brassard
Ludovick Larocque-Laplante

Coordination scientifique

Geneviève Bigras

Direction

Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe du projet

Auteur et auteure principaux

Guillaume Lemieux, M. Sc.
Caroline Poisson, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Collaborateurs et collaboratrices internes

Marie-Claude Aubin, Ph. D.
Sara Beha, M. Sc.
Yoann Brassard, M. Sc.
Ludovick Larocque-Laplane, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Geneviève Bigras, B. Pharm., M. Sc.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Catherine Lavoie, révision linguistique
COGITEXTE inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-91848-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques – gastroentérologie et dermatologie. État de connaissances rédigé par Guillaume Lemieux et Caroline Poisson. Québec, Qc : INESSS; 2022. 72 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe d'experts

Un groupe composé d'experts qui possède un savoir scientifique, pratique et expérientiel adapté aux présents travaux a été formé.

D^r Waqqas Afif, gastroentérologue, Hôpital général de Montréal

D^r Marc Bradette, gastroentérologue, Hôtel-Dieu de Québec

D^{re} Françoise Giard, dermatologue, CIUSSS de l'Outaouais et clinique GBT

D^{re} Kelly Grzywacz, gastroentérologue pédiatre, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

D^{re} Nathalie Provost, dermatologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier l'Alliance canadienne des patients en dermatologie pour les commentaires transmis. Il remercie également l'ensemble des médecins spécialistes et associations (Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec [AMSDQ], Association des gastroentérologues du Québec [AGEQ]) et autres parties prenantes (Association québécoise des pharmaciens propriétaires [AQPP]) ayant fait parvenir des commentaires, y compris les fabricants de médicaments biologiques de référence et biosimilaires et associations représentantes (Biosimilaires Canada).

Déclaration d'intérêts

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet État des connaissances.

Les experts ayant participé à la rencontre de consultation et qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous :

D^r Waqqas Afif a reçu des honoraires de la part de Abbvie, Amgen, Arena Pharmaceuticals, Dynacare, Fresenius Kabi, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Sandoz et Takeda pour sa participation à des comités consultatifs, la présentation de conférences, la rédaction d'articles et des services de consultation ou de représentation occasionnels.

D^{re} Françoise Giard a déclaré sa participation à la rédaction d'un texte de position de l'Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec sur la transition vers les biosimilaires.

D^{re} Kelly Grzywacz a déclaré :

- Avoir reçu du financement de recherche de Rebiotix Inc. pour une étude sur la transplantation fécale chez l'enfant atteint d'une maladie inflammatoire intestinale;
- Avoir reçu des honoraires de MD Analytics Inc. pour sa participation à des questionnaires;

- Avoir participé à des projets de recherche dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales et avoir reçu du financement pour des activités de recherche variées;
- Avoir pris part à des rencontres portant sur les médicaments biosimilaires pour l'association Crohn et Colite Canada.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), qui assume l'entière responsabilité de sa forme et son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VIII
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Questions de recherche	3
1.2 Autres aspects documentés en cours de projet.....	4
1.3 Recherche et méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques	5
1.3.1 Types de revue de la littérature : revue rapide.....	5
1.3.2 Stratégie et repérage de l'information scientifique.....	5
1.3.3 Sélection des documents issus de la littérature	5
1.3.4 Gestion des références	8
1.3.5 Évaluation de la qualité méthodologique.....	8
1.3.6 Extraction des données.....	9
1.3.7 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	9
1.4 Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives recueillies à partir de consultations	9
1.4.1 Collecte de données.....	9
1.4.2 Analyse et synthèse des données colligées auprès d'un groupe d'experts.....	10
1.4.3 Respect de la confidentialité et du code d'éthique.....	10
1.4.4 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	10
2 RÉSULTATS	11
2.1 Avant-propos	11
2.2 Description des documents repérés.....	11
2.3 Gastroentérologie	12
2.3.1 Mise en contexte	12
2.3.2 Indications des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin reconnues par Santé Canada	12
2.3.3 Conditions de remboursement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au Québec et dans les autres provinces canadiennes.....	14
2.3.4 Données issues de la recherche documentaire	16
2.3.5 Savoirs expérientiels concernant la place des médicaments biologiques dans le traitement.....	42
2.4 Dermatologie	46
2.4.1 Mise en contexte	46
2.4.2 Indications des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques reconnues par Santé Canada.....	46

2.4.3	Condition de remboursement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques au Québec et dans les autres provinces canadiennes	47
2.4.4	Données issues de la recherche documentaire	48
2.4.5	Savoirs expérientiels concernant la place des médicaments biologiques et des agents de rémission systémiques conventionnels dans le traitement	57
DISCUSSION.....		60
CONCLUSION		64
RÉFÉRENCES		65

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour les questions de recherche 1 à 3 sur la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement	6
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des résultats d'intérêt issus des guides de pratique clinique pour les questions de recherche 4 à 6 concernant l'efficacité et l'innocuité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs.....	7

RÉSUMÉ

Introduction

Au cours des dernières années, les médicaments biologiques se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques. Afin d'assurer un usage responsable de ces agents coûteux, leur paiement est actuellement autorisé suivant l'essai préalable de certains traitements conventionnels, notamment des immunosuppresseurs, à moins d'intolérances ou de contre-indications. Toutefois, des associations médicales en gastroentérologie et en dermatologie font état d'un décalage entre les indications de paiement des médicaments biologiques et les meilleures pratiques cliniques. Actuellement, lorsque l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs est requise, une assistance par un programme de soutien aux patients et aux patientes pourrait être offerte par les fabricants des médicaments biologiques, selon certaines conditions. Dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, l'utilisation précoce des médicaments biologiques par le biais de ces programmes de soutien semble être une pratique bien établie et largement répandue depuis plusieurs années.

Avec l'entrée en vigueur en avril 2021 de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments, lequel interdit le paiement ou le remboursement d'un médicament ou d'une fourniture dont le paiement est couvert par le régime général d'assurance médicaments, des associations médicales ont partagé des préoccupations quant à l'accès des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs au ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). Notons que les médicaments biologiques, qu'ils soient de référence ou biosimilaires, font actuellement partie des exceptions prévues au règlement.

Afin d'évaluer la pertinence des préalables de traitement dans les indications de paiement des médicaments biologiques, le MSSS a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de mobiliser les savoirs quant à la place des immunosuppresseurs et des médicaments biologiques dans les domaines de la gastroentérologie et de la dermatologie.

Méthodologie

Tout d'abord, les indications de paiement des médicaments biologiques inscrits sur les listes de médicaments du Québec (ou dont la décision du ministre est en attente) ont été comparées à celles des autres provinces canadiennes. Ensuite, une revue rapide de la littérature a été réalisée pour répertorier notamment les recommandations des guides de pratique clinique (GPC) concernant la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans la prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant, de la colite ulcéreuse chez l'adulte et du psoriasis en plaques chez l'adulte. Finalement, les savoirs expérientiels et contextuels ont été recueillis par l'intermédiaire d'une invitation à recevoir des commentaires sur le plan de travail de l'INESSS et d'une consultation d'experts comprenant des gastroentérologues et des dermatologues.

Résultats

Les GPC retenus dans les travaux relatent le manque d'étude de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement. Néanmoins, selon les données disponibles et le degré de valorisation de plusieurs autres facteurs, y compris les risques de complications, la gravité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les coûts, les sociétés savantes ont émis des recommandations concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques, autant avant que suivant un traitement par les immunosuppresseurs.

Pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, la plupart des GPC sélectionnés présentent des recommandations au sujet de l'utilisation des médicaments biologiques suivant un traitement conventionnel, lequel inclut l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs. Plusieurs GPC font toutefois également état d'un changement de paradigme vers l'utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement, particulièrement chez les personnes qui ont des facteurs de risque de mauvais pronostic, afin de prévenir les complications, l'hospitalisation et le recours à la chirurgie. Très peu d'essais ont comparé l'efficacité des médicaments biologiques par rapport à celle des immunosuppresseurs, et ceux répertoriés ne sont pas représentatifs de la pratique clinique actuelle avec les médicaments biologiques. Les immunosuppresseurs sont généralement recommandés pour le maintien de la rémission et pourraient constituer une option de traitement acceptable suivant l'atteinte d'une rémission par les corticostéroïdes, mais leur utilisation suscite des préoccupations liées à leur innocuité, notamment le risque de lymphome T hépatosplénique associé aux thiopurines, telles l'azathioprine et la mercaptopurine.

Pour le traitement du psoriasis en plaques, les recommandations issues des GPC sélectionnés concernant la place des médicaments biologiques dans le traitement sont peu nombreuses. Néanmoins, tous les GPC retenus s'accordent pour recommander l'utilisation des médicaments biologiques suivant un traitement par les agents de rémission systémiques conventionnels, lesquels incluent les immunosuppresseurs (principalement la cyclosporine et le méthotrexate) et l'acitrétine. Un GPC suggère également l'introduction précoce des médicaments biologiques dans des situations particulières. L'efficacité différentielle entre les médicaments biologiques et les agents de rémission systémiques conventionnels relève principalement de comparaisons indirectes. Une méta-analyse en réseau réalisée par le groupe Cochrane rapporte que la plupart des médicaments biologiques serait plus efficace que les agents de rémission systémiques conventionnels pour atteindre une réduction d'au moins 90 % sur le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI90). Par ailleurs, des enjeux d'innocuité sont liés aux agents de rémission systémiques conventionnels : le traitement continu par la cyclosporine n'est pas recommandé en pratique au-delà d'un an en raison des risques de néphrotoxicité, l'acitrétine pouvant causer des effets muco-cutanés et le méthotrexate, entraîner une hépatotoxicité.

Perspective des experts et autres parties prenantes

Pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, malgré l'absence de données de bonne qualité entre les immunosuppresseurs et les médicaments biologiques, les experts consultés estiment, selon leur expérience clinique, que les médicaments biologiques présentent une efficacité supérieure et un profil d'innocuité favorable par rapport aux immunosuppresseurs. Dans ce contexte, ils considèrent que l'essai des immunosuppresseurs avant l'autorisation des médicaments biologiques expose les patients à des risques de toxicité, de progression de la maladie et de complications. Afin d'éviter ces risques aux personnes qui en font usage, les cliniciens rapportent que l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs par l'intermédiaire des programmes de soutien aux patients financés par les fabricants est une pratique bien établie au Québec depuis plusieurs années.

En dermatologie, les cliniciens rapportent que les préalables de traitement dans les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques pourraient forcer le choix d'options thérapeutiques souvent inappropriées pour les patients. Ils mentionnent que seul le méthotrexate dispose d'une réelle place dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Les cliniciens reconnaissent que les délais engendrés par l'essai préalable d'au moins deux agents de rémission systémiques conventionnels, tel que requis actuellement dans les indications de paiement des médicaments biologiques, n'influencent pas le pronostic vital des patients. Toutefois, ils jugent important d'adapter le traitement à la condition particulière des personnes qui en font usage afin de réduire les plaques de psoriasis tout en limitant la survenue d'effets indésirables.

Conclusions

Le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs dans les domaines de la gastroentérologie et de la dermatologie n'a pas été évalué dans des études de bonne qualité. Ainsi, les présents travaux démontrent une inadéquation entre la pratique clinique actuelle en gastroentérologie et les données probantes de bonne qualité disponibles. À ce propos, l'expérience clinique acquise au cours des dernières années avec les médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin a mené les gastroentérologues à préconiser leur utilisation sans l'essai préalable des immunosuppresseurs. Les cliniciens estiment que l'exigence d'un traitement antérieur par les immunosuppresseurs dans les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin devrait être retirée, principalement puisque les immunosuppresseurs retarderaient la guérison et exposeraient les patients à des risques de toxicité et de complications non négligeables, selon eux. Bien que la situation soit quelque peu différente en dermatologie, les cliniciens consultés soutiennent également le retrait de cette exigence pour le psoriasis en plaques.

L'impact économique du retrait du préalable de traitement par les immunosuppresseurs dans les indications de paiement des médicaments biologiques n'a pu être évalué dans les présents travaux en l'absence de données. Or, cela se traduirait inévitablement par une augmentation importante des coûts, dont les montants devraient idéalement être comparés aux coûts des complications et autres conséquences qui pourraient être évitées, sans compter qu'actuellement, une grande partie de ces coûts est assumée par les fabricants eux-mêmes à travers les programmes de soutien aux patients.

SUMMARY

Relevance of the prerequisite of the use of an immunosuppressant drug for the coverage of biologic agents (gastroenterology and dermatology)

Introduction

Over the past few years, biologic agents have been included in the therapeutic arsenal for treating chronic inflammatory diseases. To ensure responsible use of these costly drugs, their payment is currently only authorized following the use of conventional treatments (notably immunosuppressants), except in the presence of intolerances or contraindications. However, medical associations in gastroenterology and dermatology report a disconnect between coverage information for biologic agents and best clinical practices. At present, when biologic agents must be used without any prior trials of immunosuppressants, patients can, under certain conditions, receive assistance from biologic drug manufacturers for access through a patient support program. In the treatment of inflammatory bowel diseases, the early use of biologic agents through such support programs appears to be an established and widespread practice for several years.

With the coming into force of section 80.2 of the *Act respecting prescription drug insurance* in April 2021, which prohibits the payment or reimbursement of a medication or supply covered by the Public Prescription Drug Insurance Plan, medical associations shared their concerns regarding access to biologic agents without any prior trials of immunosuppressants with the Ministère de la Santé et des Services sociaux (department of health issues and social services) (MSSS). It bears noting that biologic agents, whether they are reference products or biosimilars, are included in the exceptions provided for under the regulation.

To assess the relevance of the prerequisite of the use of an immunosuppressant for the coverage of biologic agents, the MSSS asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to draw on the existing knowledge regarding the role of immunosuppressants and biologic agents in gastroenterology and dermatology.

Methodology

First, coverage information for biologic agents listed on Québec drug formulary (or for which the Minister's decision is pending) was compared with that in other Canadian provinces. Then, a rapid review of the literature was performed to identify CPG (Clinical practice guidelines) recommendations regarding the place of biologic agents and immunosuppressants in the treatment algorithm of Crohn's disease in adults and children, ulcerative colitis in adults and plaque psoriasis in adults. Lastly, experience-based and contextual knowledge was gathered through an invitation to receive feedback on the INESSS' work plan and from a consultation panel including gastroenterologists and dermatologists.

Results

The CPGs selected report a lack of quality studies on the best timing for incorporating biologic agents into a treatment plan. However, according to available data and the importance of several other factors, including the risk of complications, the severity of the illness, the response to previous treatments and the associated costs, learned societies made recommendations regarding various sequences of treatment with biologic agents, both before and after a treatment with immunosuppressants.

For the treatment of inflammatory bowel diseases, most of the CPGs selected comprise recommendations as to the use of biologic agents following a conventional treatment that includes 5-ASA (aminosalicylic acids) and/or corticosteroids and/or immunosuppressants. Numerous CPGs, however, report a paradigm shift towards the use of biologic drugs as the front-line treatment, especially for persons at risk of a poor prognosis, to prevent complications, hospitalization and the need for surgery. Very few clinical trials have compared the efficacy of biologic agents and immunosuppressants, and the ones reported are not representative of current clinical practices with biologic agents. Immunosuppressants are generally recommended to maintain complete remission and could prove an acceptable treatment option once remission is achieved with corticosteroids; however, concerns associated with their safety have been raised, notably regarding the risk of hepatosplenic T-cell lymphoma due to thiopurines, such as azathioprine and mercaptopurine.

There are few recommendations in the selected CPGs regarding the role of biologic drugs in the treatment of plaque psoriasis. However, all of the CPGs selected agree in recommending the use of biologic drugs following a treatment with conventional systemic agents, which include immunosuppressants (primarily cyclosporine and methotrexate) and acitretin. One CPG also suggests resorting to the early use of biologic agents in special situations. The differential efficacy of biologic drugs and conventional systemic agents was mainly established through indirect comparisons. A network meta-analysis performed by Cochrane reports that most biologic drugs would be more effective than conventional systemic agents at achieving a decrease of at least 90% on the *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI90). In addition, conventional systemic agents have certain safety issues: ongoing treatment with cyclosporine is not recommended beyond one year given the risks of nephrotoxicity, acitretin can cause mucocutaneous effects and methotrexate can induce hepatotoxicity.

Opinions of experts and other stakeholders

For the treatment of inflammatory bowel diseases, despite the lack of quality data on immunosuppressants and biologic agents, the experts consulted believe, based on their clinical experience, that biologic agents offer a superior efficacy and a more favourable safety profile compared to immunosuppressants. Given this, they also consider that requiring a trial with an immunosuppressant before allowing the use of a biologic agent exposes patients to risks, among them toxicity, disease progression and complications. To avoid such risks, clinicians report that the use of biologic agents without the prior use

of immunosuppressants through manufacturer-funded patient support programs is a well-established practice in Québec since many years.

Clinicians in the field of dermatology report that the inclusion of preliminary treatments for the coverage of biologic agents in plaque psoriasis could result in patients being inappropriately treated. They mention that among the systemic drugs listed as prerequisite (acitretin, cyclosporin and methotrexate), methotrexate is the preferred agent for treating moderate to severe plaque psoriasis. The clinicians acknowledge that the delays resulting from the trial of at least two traditional systemic agents, as currently required in the coverage information for biologic agents, is not life-threatening for patients. However, they do believe that the treatment should be tailored based on the specific condition of the persons who benefit from it, to reduce psoriatic plaques while limiting the occurrence of adverse effects.

Conclusions

The optimal timing for the introduction of biologics agents versus immunosuppressants in the field of gastroenterology and dermatology has not been assessed in good quality studies. Current research illustrates a discrepancy between actual clinical practices in gastroenterology and the quality evidence-based data available. The clinical experience using biologic drugs to treat inflammatory bowel diseases acquired over the past few years has led gastroenterologists to favour their use without a preliminary treatment with immunosuppressants. Clinicians consider that requiring such a prior treatment with immunosuppressants in the payment indications of biologic drugs for inflammatory bowel diseases should be ceased, mainly because immunosuppressants delay healing and expose patients to risks that include toxicity and non-negligible complications. And while the circumstances are somewhat different in the field of dermatology, the clinicians consulted also support the removal of this requirement from payment indications of biologic drugs in the case of plaque psoriasis.

Given a lack of data, this work did not evaluate the economic impact of withdrawing the requirement regarding prior treatment with immunosuppressants from the coverage information for biologic agents. This would likely generate a significant increase in costs, but the amounts involved should be compared to the cost of complications and other avoidable consequences. It should also be noted that a large portion of these costs are currently borne by the manufacturers, through patient support programs.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGA	American Gastroenterological Association
AGEQ	Association des gastroentérologues du Québec
AQPP	Association québécoise des pharmaciens propriétaires
anti-TNF α	anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha
anti-IL-17	anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 17
anti-IL-23	anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23
AMSDQ	Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec
BAD	British Association of Dermatologists
BSG	British Society of Gastroenterology
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECRA	essai clinique randomisé à répartition aléatoire
EuroGuiDerm	European Centre for Guidelines Development / European Dermatology Forum
GPC	guide de pratique clinique
IC95 %	intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PUVA	psoralène et rayons ultraviolets A
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicament
5-ASA	acide 5-aminosalicylique

INTRODUCTION

Problématique

Au Québec, les autorisations de paiement des médicaments biologiques pour le traitement de diverses maladies, notamment en gastroentérologie et en dermatologie, requièrent un essai préalable avec les immunosuppresseurs, à moins d'intolérances ou de contre-indications. Historiquement, l'instauration de ce préalable avait pour objectif de favoriser l'usage responsable des médicaments biologiques, particulièrement en raison de leurs coûts élevés. Les cliniciens rapportent toutefois qu'avec l'amélioration des connaissances relatives à l'utilisation des médicaments biologiques, les immunosuppresseurs ne constituent plus des options appropriées pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin et du psoriasis en plaques en raison de leur efficacité inférieure par rapport aux médicaments biologiques ainsi que de leur profil d'innocuité défavorable. Ainsi, des représentants d'associations médicales en gastroentérologie et en dermatologie font état d'un décalage entre les indications de paiement des médicaments biologiques et les meilleures pratiques cliniques.

Actuellement, des programmes de soutien aux patients offerts par les fabricants des médicaments biologiques ou par les grossistes faciliteraient l'accès à ces médicaments pour les personnes qui en font usage dans certaines situations, par exemple chez celles n'ayant pas fait l'essai préalable d'un immunosuppresseur. Cette pratique serait établie depuis plusieurs années, particulièrement dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Toutefois, les cliniciens se questionnent sur l'éventualité que l'accès précoce à ces traitements par le biais des programmes de soutien puisse être éventuellement freiné par l'application de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments aux médicaments biologiques, lequel interdit le paiement ou le remboursement d'un médicament ou d'une fourniture dont le paiement est couvert par le régime général d'assurance médicaments (RGAM). Mentionnons que les médicaments biologiques, qu'ils soient de référence ou biosimilaires, font actuellement partie des exceptions prévues au règlement.

Contexte de l'amorce des travaux

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un état des connaissances sur la pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec les immunosuppresseurs pour le paiement des médicaments biologiques. L'objectif de ces travaux est principalement d'informer le MSSS des données probantes, contextuelles et expérientielles qui appuient l'usage des médicaments biologiques sans un traitement antérieur par les immunosuppresseurs, afin d'évaluer la pertinence de modifier les indications de paiement des médicaments biologiques.

Ces travaux s'intègrent dans le contexte où la politique de transition vers les similaires est imminente et où le besoin d'information rapide quant à la place des médicaments biologiques dans le traitement est marqué.

Aspects exclus

Les médicaments biologiques pour lesquels l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur conventionnel ne poserait pas d'enjeux significatifs (p. ex., en rhumatologie) ne sont pas abordés dans les présents travaux. Les médicaments non biologiques, dont les indications de paiement peuvent exiger l'essai préalable d'un immunosuppresseur (p. ex., l'aprémilast et le tofacitinib) sont également exclus, tout comme les médicaments biologiques dont l'indication de paiement ne requière pas l'essai préalable d'un immunosuppresseur conventionnel (p. ex., le dupilumab pour la dermatite atopique) ou dont l'indication de paiement n'est pas reconnue sur les listes des médicaments (p. ex., l'uvéïte, l'hydradénite suppurée et la maladie de Crohn avec fistulisation). Enfin, le présent état des connaissances n'aborde pas les questions économiques liées à l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour traiter les questions de recherche comprend l'intégration des données issues de plusieurs sources, soit les données scientifiques, bonifiées à l'aide des données contextuelles et expérientielles recueillies. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche.

Les délais impartis pour la réalisation de ce mandat ont influencé certains choix méthodologiques, dont celui de la revue rapide de la littérature et de la sélection des guides de pratique clinique de bonne qualité méthodologique.

1.1 Questions de recherche

Les questions de recherche 1 à 3 ont été formulées de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population à qui s'adresse l'intervention, intervention, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt [*outcome*] ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention [*healthcare setting*]). Les questions de recherche 4 à 6, portant sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments d'intérêt, ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs, paramètres d'intérêt [*outcome*]).

- 1) Quelles sont les recommandations des sociétés savantes concernant l'usage des médicaments biologiques en première intention pour le traitement :
 - a. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;
 - c. de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- 2) Quelles sont les recommandations des sociétés savantes concernant la place des agents biologiques par rapport aux immunosuppresseurs pour le traitement de :
 - a. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;
 - c. de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- 3) Quelles sont les recommandations des sociétés savantes concernant la place des agents immunosuppresseurs dans le traitement :
 - a. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;

- c. de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- 4) Quelles sont les données d'efficacité et d'innocuité comparatives entre la stratégie de traitement débutant par les médicaments biologiques et l'approche progressive classique pour :
- a. la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;
 - c. la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. le psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- 5) Quelles sont les données d'efficacité et d'innocuité comparatives entre les médicaments biologiques et les immunosuppresseurs pour le traitement :
- a. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;
 - c. de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.
- 6) Quelles sont les données d'efficacité et d'innocuité comparatives entre les immunosuppresseurs et le placebo pour le traitement :
- a. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'adulte;
 - b. de la maladie de Crohn modérée ou grave chez l'enfant;
 - c. de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte;
 - d. du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.

1.2 Autres aspects documentés en cours de projet

Afin de contextualiser les conditions de paiement des médicaments biologiques au Québec, ces dernières ont été comparées à celles des autres provinces canadiennes. Les indications reconnues par Santé Canada ont aussi été documentées.

Bien que les recommandations extraites des guides de pratique clinique (GPC) retenus considèrent les bénéfices et les risques des différents traitements, il a été jugé pertinent, dans le cadre du projet, de citer les principales préoccupations en lien avec l'innocuité des différents médicaments, et ce, qu'ils soient biologiques ou immunosuppresseurs.

1.3 Recherche et méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques

1.3.1 Types de revue de la littérature : revue rapide

1.3.2 Stratégie et repérage de l'information scientifique

Afin de déceler les recommandations des sociétés savantes concernant la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement (questions 1 à 3), une stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). L'annexe A du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022] présente la stratégie employée. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, y compris notamment MEDLINE, Embase et Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews). La recherche documentaire inclut des guides de pratique clinique publiés de 2016 jusqu'au 28 octobre 2021.

Pour répondre aux questions 4 à 6 concernant l'efficacité et l'innocuité des immunosuppresseurs et des médicaments biologiques, les principaux résultats des revues systématiques de la littérature issues des guides de pratique clinique retenus ainsi que l'argumentaire des groupes consensus concernant les recommandations émises ont été consultés.

Les monographies officielles des médicaments biologiques et biosimilaires homologués par Santé Canada en gastroentérologie et en dermatologie ont été consultées sur les sites Internet des fabricants respectifs ou depuis la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Les sites Web des agences ou organismes liés au remboursement des médicaments dans les différentes provinces canadiennes ont également été examinés. La liste complète des sites consultés se trouve à l'annexe A du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022].

1.3.3 Sélection des documents issus de la littérature

La sélection des documents répertoriés par la recherche d'information scientifique a été effectuée par un professionnel scientifique à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans les tableaux ci-dessous. Une vérification par un deuxième professionnel a été réalisée lorsqu'il y avait un doute sur l'inclusion ou l'exclusion d'un document. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue aux fins d'analyse.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour les questions de recherche 1 à 3 sur la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement

Critères d'inclusion	
POPULATION	Q1-3a. Population adulte atteinte de la maladie de Crohn modérée ou grave Q1-3b. Population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn modérée ou grave Q1-3c. Population adulte atteinte de la colite ulcéreuse modérée à grave Q1-3d. Population adulte atteinte de psoriasis en plaques modéré à grave
INTERVENTION	Q1-2a. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab Q1-2b. Adalimumab ou infliximab Q1-2c. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab Q1-2d. Adalimumab, brodalumab, certolizumab, étanarcept, guselkumab, infliximab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab ou ustékinumab Q3a. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate Q3b. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate Q3c. Azathioprine ou mercaptopurine Q3d. Acitrétine, cyclosporine ou méthotrexate
COMPARATEUR	Q2 : a. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate b. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate c. Azathioprine ou mercaptopurine d. Acitrétine, cyclosporine ou méthotrexate
PROFESSIONNELS VISÉS / TYPE DE PUBLICATION	Professionnels de la santé / guides de pratique clinique contenant les éléments suivants : ▪ un processus d'élaboration rigoureux et transparent; ▪ une synthèse des données issues de la littérature (données scientifiques, contextuelles ou expérientielles); ▪ une production des recommandations avec le soutien des parties prenantes; ▪ une présentation de la force des recommandations et une évaluation de la qualité des données probantes soutenant les recommandations; ▪ des liens explicites entre les recommandations et l'ensemble de la preuve établie (éléments adaptés de Harrison et van den Hoek [2012]).

PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Q1. Recommandations concernant l'usage des médicaments biologiques en première intention de traitement Q2. Recommandations concernant la place des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs dans le traitement Q3. Recommandations concernant la place des immunosuppresseurs dans le traitement (pour l'induction ou le maintien de la rémission)
MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION	Médecins spécialistes dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse ou du psoriasis en plaques
ANNÉE DE PUBLICATION	2016 à 2021
LANGUE	Français ou anglais
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'uvéïte, d'hydradénite suppurée, de pochite, cas de récurrence postopératoire en gastroentérologie ou de colite microscopique, maladie de Crohn fistulissante, colite aiguë grave
MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION	Situations particulières, hospitalisation, adaptation des recommandations en lien avec la pandémie de COVID-19

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des résultats d'intérêt issus des guides de pratique clinique pour les questions de recherche 4 à 6 concernant l'efficacité et l'innocuité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs

Critères d'inclusion	
POPULATION	Q4 à Q6 : a. Population adulte atteinte de la maladie de Crohn modérée ou grave, avec ou sans traitement préalable b. Population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn modérée ou grave c. Population adulte atteinte de la colite ulcéreuse modérée à grave d. Population adulte atteinte de psoriasis en plaques modéré à grave
INTERVENTION	Q4-5 : a. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab b. Adalimumab ou infliximab c. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab d. Adalimumab, brodalumab, certolizumab, étanarcept, guselkumab, infliximab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab ou ustékinumab Q6 a. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate

	b. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate c. Azathioprine ou mercaptopurine d. Acitrétine, cyclosporine, méthotrexate
COMPARATEUR	Q4 a. à d. Séquence de traitement progressive classique ou placebo Q5 a. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate b. Azathioprine, mercaptopurine ou méthotrexate c. Azathioprine ou mercaptopurine d. Acitrétine, cyclosporine ou méthotrexate Q6 a. à d. Placebo
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Q4 à Q6 a., b., c. Efficacité, bénéfice clinique (p.ex., rémission complète, rémission clinique, rémission clinique sans corticostéroïde, rémission endoscopique, réponse symptomatique, qualité de vie, chirurgie, hospitalisation). d. Efficacité, bénéfice clinique (p. ex., gravité et surface des lésions [PASI75, PASI90, PASI100], gravité de la maladie [sPGA], qualité de vie [DLQI]) : a. à d. Innocuité (p.ex., infections graves, cancers, effets indésirables fréquents, effets indésirables d'importance clinique).
ANNÉE DE PUBLICATION	Aucune restriction
LANGUE	Français ou anglais
TYPES DE DEVIS	Revue systématique, méta-analyses, comparaisons indirectes (p. ex., méta-analyse en réseau, comparaison indirecte ajustée par appariement), essai comparatif à répartition aléatoire, études observationnelles (pour l'innocuité)

1.3.4 Gestion des références

La gestion des références a été faite par le logiciel bibliographique EndNote. Les fichiers EndNote sont enregistrés dans un répertoire électronique consacré au projet et géré par les membres de l'équipe du projet.

1.3.5 Évaluation de la qualité méthodologique

Un professionnel scientifique a apprécié la qualité méthodologique des guides de pratique clinique à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE II. Les résultats de ces analyses figurent à l'annexe E du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022]. La force des recommandations ainsi que la

qualité des données probantes appuyant les recommandations ont également été extraites des GPC pour les recommandations d'intérêt.

1.3.6 Extraction des données

Un professionnel scientifique a extrait les données provenant des monographies de produit, ainsi que les données portant sur les conditions de paiement dans les différents territoires et provinces canadiennes et un second professionnel scientifique les a validées. Elles sont présentées aux annexes F-1 et F-2 du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022]. Un professionnel scientifique a extrait les recommandations d'intérêt provenant des GPC. L'annexe F-3 du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022] fait état des recommandations extraites des documents retenus, appuyées par le niveau de preuve scientifique.

1.3.7 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les recommandations des GPC concernant la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique comparative.

Les données d'efficacité et d'innocuité des médicaments, ainsi que l'argumentaire appuyant les recommandations retenues, ont été présentés sous la forme d'une synthèse narrative et les biais d'intérêt soulevés dans les guides ont été précisés.

1.4 Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives recueillies à partir de consultations

1.4.1 Collecte de données

Un groupe d'experts québécois qui dispose d'un savoir scientifique et pratique pertinent a été constitué afin de mobiliser les savoirs contextuels et expérientiels, et de contribuer à valider des éléments particuliers du dossier. Une stratégie de recrutement par choix raisonné des membres a été menée dans le but de constituer un groupe reflétant une diversité de perspectives et un niveau d'expertise pertinent sur l'objet. La rencontre consultative de l'INESSS menée auprès d'experts québécois s'est tenue de façon virtuelle sur la plateforme TEAMS, le 25 novembre 2021. Elle a été animée par un professionnel scientifique.

Des commentaires de professionnels de la santé, de citoyens, de patients, de proches aidants, d'associations ou de regroupements de patients, de même que de fabricants de

médicaments biologiques ou biosimilaires, ont été reçus à la suite d'un affichage aux fins de recueillement de commentaires sur le site Web de l'INESSS.

1.4.2 Analyse et synthèse des données colligées auprès d'un groupe d'experts

Un professionnel scientifique a résumé les données contextuelles et expérientielles recueillies lors de la rencontre de consultation avec des experts québécois, de même que celles obtenues à la suite de l'affichage du plan de commentaires sur le site Web de l'INESSS, sous la forme d'une synthèse narrative.

1.4.3 Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes interrogées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS.

1.4.4 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice à l'apparition de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice à l'émergence de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à mettre de l'avant selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires, par souci de transparence.

2 RÉSULTATS

2.1 Avant-propos

Les résultats seront présentés en deux sections distinctes selon les spécialités, soit la gastroentérologie et la dermatologie. Pour chacune des sections, une mise en contexte concernant les médicaments biologiques et immunosuppresseurs considérés dans les présents travaux sera effectuée. Par la suite, les indications des médicaments biologiques d'intérêt reconnues par Santé Canada, de même que de leurs conditions actuelles de paiement au Québec et dans les autres provinces canadiennes seront soumises, suivies des résultats de la recherche documentaire, y compris les recommandations des sociétés savantes issus des guides de pratique clinique. Enfin, les savoirs expérientiels et contextuels recueillis seront rapportés.

2.2 Description des documents repérés

Lors de la revue rapide de la littérature, un total de 6 397 références a été repéré, qui comprennent notamment des guides de pratique clinique, des revues systématiques, des évaluations de technologie, ainsi que des études cliniques ou de nature observationnelle. Parmi ces documents, 48 publications contenant des recommandations ont été consultées, dont 12 documents retenus pour les présents travaux. Le diagramme de sélection des documents est présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022]. Parmi les documents retenus, quatre contiennent des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn chez l'adulte, dont un contenant aussi des recommandations pour la population pédiatrique, un document porte exclusivement sur la prise en charge de la maladie de Crohn pédiatrique, un autre porte sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, deux, sur la colite ulcéreuse et quatre, (pour un total de trois guides) portent sur la prise en charge du psoriasis en plaques. L'annexe C du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022] fournit la liste des documents inclus. L'annexe D du document *Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques* [INESSS, 2022] fait état de la liste des documents exclus et précise la raison de l'exclusion.

2.3 Gastroentérologie

2.3.1 Mise en contexte

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, laquelle peut progressivement induire des lésions tissulaires. Avec l'évolution de ces maladies, les patients peuvent voir apparaître des complications, être hospitalisés et, dans certains cas, nécessiter une colectomie. Dans les présents travaux, compte tenu des indications de paiement des médicaments biologiques au Québec, seules la maladie de Crohn (chez l'adulte et l'enfant) et la colite ulcéreuse (chez l'adulte) d'intensité modérée à grave sont considérées.

Les stratégies de traitements de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse peuvent différer légèrement mais, pour la maladie modérée à grave, les options thérapeutiques incluent les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les médicaments biologiques, en monothérapie ou en association avec les immunosuppresseurs.

Actuellement, au Québec, trois médicaments biologiques figurent sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte : l'adalimumab, l'infliximab et le védolizumab [RAMQ, 2021]. L'adalimumab et l'infliximab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), tandis que le védolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Mentionnons que l'ustékinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines humaines IL-12 et IL-23, a fait l'objet de recommandations favorables de l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn ainsi que pour le traitement de la colite ulcéreuse, mais le ministre a décidé de surseoir à ces deux décisions [INESSS, 2020a; INESSS, 2017]. Dans la population pédiatrique, seul l'infliximab est inscrit sur les listes des médicaments du Québec pour le traitement de la maladie de Crohn et aucun médicament biologique n'y figure pour le traitement de la colite ulcéreuse [RAMQ, 2021].

Les immunosuppresseurs d'intérêt en gastroentérologie incluent les thiopurines, soit l'azathioprine et la mercaptopurine, ainsi que le méthotrexate. Ces immunosuppresseurs figurent tous sur les listes des médicaments du régime général d'assurance médicaments (RGAM); ainsi, aucune condition n'encadre leur paiement.

2.3.2 Indications des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin reconnues par Santé Canada

Les indications reconnues par Santé Canada des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin reconnues par Santé Canada reposent sur des essais cliniques ayant principalement été menés sur une population ayant déjà été traitée par un médicament conventionnel, y compris l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs.

2.3.2.1 Maladie de Crohn

L'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC}, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}, Avsola^{MC}), l'ustékinumab (Stelara^{MC}) et le védolizumab (Entyvio^{MC}) disposent d'une indication reconnue par Santé Canada pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave chez l'adulte. Toutefois, seuls l'adalimumab et l'infliximab ont une indication homologuée pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave dans la population pédiatrique [Amgen Canada, 2021; Corporation AbbVie, 2021; Janssen Inc., 2021a; Janssen Inc., 2021b; Sandoz Canada, 2021a; Amgen Canada, 2020; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020; Merck Canada, 2020a; Merck Canada, 2020b; Pfizer Canada, 2020; Takeda Canada, 2020].

L'adalimumab et de l'infliximab sont approuvés chez l'adulte suivant l'essai d'un traitement conventionnel, lequel peut inclure le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs. L'adalimumab est également indiqué chez les patients qui ne répondent plus ou qui sont intolérants à un traitement avec l'infliximab. L'utilisation de l'ustékinumab et du védolizumab requiert un essai préalable avec les immunosuppresseurs, les anti-TNF α , ou les corticostéroïdes. Chez l'enfant, l'utilisation de l'infliximab exige une réponse insatisfaisante à un traitement conventionnel, alors que celle de l'adalimumab, l'essai préalable d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF α . Ainsi, au niveau réglementaire, l'utilisation des médicaments biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave ne nécessite pas obligatoirement de traitement préalable par un immunosuppresseur; un traitement antérieur par les corticostéroïdes serait, par exemple, suffisant pour l'utilisation des médicaments biologiques.

2.3.2.2 Colite ulcéreuse

L'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC}, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}, Avsola^{MC}) l'ustékinumab (Stelara^{MC}) et le védolizumab (Entyvio^{MC}) disposent d'une indication reconnue par Santé Canada pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte [Amgen Canada, 2021; Corporation AbbVie, 2021; Janssen Inc., 2021a; Janssen Inc., 2021b; Sandoz Canada, 2021a; Amgen Canada, 2020; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020; Merck Canada, 2020a; Merck Canada, 2020b; Pfizer Canada, 2020; Takeda Canada, 2020].

L'adalimumab et l'infliximab sont approuvés chez l'adulte suivant l'essai d'un traitement conventionnel, lequel peut inclure le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs. L'utilisation du védolizumab requiert un essai préalable avec un traitement conventionnel ou l'infliximab, alors que celle de l'ustékinumab exige un essai préalable avec un traitement conventionnel ou un médicament biologique. Ainsi, au niveau réglementaire, l'utilisation des médicaments biologiques pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave ne nécessite pas obligatoirement de traitement préalable par un immunosuppresseur; un traitement antérieur par les corticostéroïdes serait, par exemple, suffisant pour l'utilisation des médicaments biologiques.

En résumé

- Selon les indications reconnues par Santé Canada, l'utilisation d'un premier médicament biologique pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave requiert l'essai préalable d'un traitement conventionnel. Ce traitement ne doit pas obligatoirement être un immunosuppresseur; un traitement antérieur par les corticostéroïdes seuls, par exemple, serait suffisant pour leur utilisation.

2.3.3 Conditions de remboursement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au Québec et dans les autres provinces canadiennes

2.3.3.1 Maladie de Crohn

Les indications reconnues aux fins de paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte ciblent les personnes atteintes d'une maladie modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'une intolérance importante ou d'une contre-indication aux corticostéroïdes [RAMQ, 2021]. L'essai préalable des immunosuppresseurs doit avoir été d'au moins huit semaines. Lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces par le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes, ces derniers constituent le seul préalable de traitement, à moins d'une contre-indication.

Les indications de paiement de ces médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave chez l'adulte au Québec sont similaires à celles de la plupart des autres provinces canadiennes où leur paiement requiert également un essai préalable par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins de contre-indications.

Quelques disparités sont toutefois observées :

- Certaines provinces sont plus précises que d'autres quant à la nature, au dosage et à la durée de traitement avec les immunosuppresseurs.
- La Colombie-Britannique est la seule province canadienne autorisant le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab chez tous les patients, sans l'exigence d'un traitement antérieur par un immunosuppresseur. Un traitement préalable par les corticostéroïdes est toutefois exigé.
- Chez certains patients qui présentent une atteinte importante de la maladie, le paiement de l'infliximab pourrait être considéré sans l'essai préalable des immunosuppresseurs, à l'Île-du-Prince-Édouard et en Nouvelle-Écosse; un traitement antérieur par les corticostéroïdes est toutefois exigé, à moins d'une contre-indication. Il en est de même pour le paiement de l'adalimumab et du védolizumab à l'Île-du-Prince-Édouard.

Dans la plupart des provinces canadiennes, les indications de paiement de l'adalimumab et de l'infliximab pour la maladie de Crohn ne présentent pas de critères en fonction de l'âge. Seuls les critères de l'Alberta, de Terre-Neuve-et-Labrador et du Québec distinguent clairement la population pédiatrique de celle adulte. En Alberta, le paiement de ces médicaments biologiques n'est pas autorisé en pédiatrie, alors qu'au Québec et à Terre-Neuve-et-Labrador, seul le paiement de l'infliximab est autorisé dans la population pédiatrique et ses conditions de paiement sont les mêmes que chez l'adulte.

2.3.3.2 Colite ulcéreuse

Pour le traitement de la colite ulcéreuse, l'indication reconnue aux fins de paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab par la RAMQ cible les adultes aux prises avec une maladie modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication [RAMQ, 2021].

Dans la plupart des autres provinces canadiennes, les indications de paiement de ces médicaments biologiques pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'adulte requièrent un traitement préalable par les corticostéroïdes et parfois, le 5-ASA, selon la gravité de l'atteinte, mais l'essai préalable par les immunosuppresseurs n'est pas exigé. L'Ontario est la seule autre province qui oblige, dans certaines situations, un traitement antérieur par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins de contre-indications, pour le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab. Ainsi, le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte semble plus restrictif au Québec que dans la plupart des autres provinces canadiennes.

En résumé

- Au Québec, les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte requièrent un traitement préalable par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, ce qui est plus restrictif que leurs indications reconnues par Santé Canada.
- Pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave chez l'adulte, les préalables de traitement dans les indications de paiement en vigueur au Québec pour les médicaments biologiques sont similaires à celles de la plupart des autres provinces canadiennes. La Colombie-Britannique est la seule province canadienne autorisant le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab chez tous les patients, sans l'exigence d'un traitement antérieur par un immunosuppresseur.
- L'infliximab est le seul médicament biologique inscrit sur les listes des médicaments du Québec pour le traitement de la maladie de

Crohn chez l'enfant. Son indication de paiement chez l'enfant est identique à celle chez l'adulte et est plus restrictive que son indication reconnue par Santé Canada.

- Pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'adulte, les conditions de paiement en vigueur au Québec pour les médicaments biologiques sont plus restrictives que celles de la plupart des autres provinces canadiennes. L'Ontario est la seule autre province qui exige, dans certaines situations, un traitement antérieur par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs pour le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du védolizumab.

2.3.4 Données issues de la recherche documentaire

2.3.4.1 Maladie de Crohn chez l'adulte

Dans les présents travaux, la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement a été évaluée à partir des recommandations de cinq guides de pratique clinique (GPC) de bonne qualité méthodologique, lesquelles sont notamment appuyées par les données d'efficacité et d'innocuité issues d'une revue exhaustive de la littérature. Il s'agit des guides de l'American Gastroenterological Association (AGA) [Feuerstein *et al.*, 2021], de la Canadian Association of Gastroenterology (CAG) [Panaccione *et al.*, 2019], de la British Society of Gastroenterology (BSG) [Lamb *et al.*, 2019], de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [Torres *et al.*, 2020] et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE, 2019b].

Les médicaments biologiques considérés sont l'adalimumab, l'infliximab, l'ustékinumab et le védolizumab, alors que les immunosuppresseurs retenus sont les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) et le méthotrexate.

2.3.4.1.1 Place des médicaments biologiques dans le traitement

Les GPC retenus dans les présents travaux relatent le manque d'étude de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Dans ce contexte, les recommandations issues des GPC sélectionnés concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques relèvent d'un jugement subjectif d'experts basé sur l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques, mais également sur divers autres facteurs dont les risques de complications, la gravité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les coûts. En fonction du degré de valorisation de ces facteurs, une variabilité dans les recommandations émises par les sociétés savantes est observée.

2.3.4.1.1.1 Utilisation des médicaments biologiques suivant l'échec d'un traitement conventionnel

Parmi les GPC retenus, ceux de la CAG, de la BSG, de l'ECCO et du NICE présentent des recommandations concernant l'utilisation de médicaments biologiques suivant l'essai préalable d'un traitement conventionnel [Torres *et al.*, 2020; Lamb *et al.*, 2019; NICE, 2019a; Panaccione *et al.*, 2019]. Ces recommandations s'appuient principalement sur les résultats de plusieurs études et méta-analyses ayant montré que les médicaments biologiques sont plus efficaces qu'un placebo pour induire et maintenir la rémission chez des patients ayant reçu un traitement conventionnel antérieur, lequel comprend le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs. Notons que les recommandations de la CAG, de l'ECCO et du NICE ne précisent pas la nature du traitement conventionnel antérieur pour l'utilisation des médicaments biologiques, alors que la BSG suggère l'utilisation des médicaments biologiques spécialement chez les patients réfractaires aux immunosuppresseurs.

L'AGA recommande l'utilisation d'une monothérapie par un médicament biologique plutôt que par une thiopurine pour l'induction de la rémission chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée à grave [recommandation forte, niveau de preuve modéré] [Feuerstein *et al.*, 2021]. Cette recommandation s'appuie sur les résultats de l'étude SONIC [Colombel *et al.*, 2010], seul essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) ayant comparé de façon directe l'efficacité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs. Dans cet essai, 508 sujets ayant déjà été traités par les corticostéroïdes mais n'ayant jamais reçu d'agent biologique ou d'immunosuppresseur ont reçu l'infliximab en monothérapie, l'azathioprine en monothérapie ou une combinaison des deux agents. Les résultats de cette étude ont montré que l'infliximab était plus efficace que l'azathioprine pour l'induction de la rémission clinique [rapport des taux : 0,79 d'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) (0,67 à 0,94)] ainsi que pour l'induction de la rémission endoscopique [65 / 93 contre 91 / 109 ; $p < 0,01$] après 26 semaines. Cette recommandation est associée à un niveau de preuve modéré en raison de l'imprécision liée au faible taux d'événements dans l'étude SONIC. Les données comparant les autres médicaments biologiques aux thiopurines pour l'induction de la rémission sont manquantes. Cependant, compte tenu de l'efficacité globale supérieure des médicaments biologiques par rapport au placebo et de l'efficacité similaire entre les thiopurines et le placebo pour l'induction de la rémission, le groupe consensus de l'AGA considère l'efficacité des médicaments biologiques supérieure à celle des thiopurines pour l'induction de la rémission. Il mentionne également que les bénéfices des médicaments biologiques par rapport au méthotrexate sont incertains puisqu'aucun ECRA n'a comparé ces deux options en monothérapie.

2.3.4.1.1.2 Utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement

Certains GPC récents font état d'un changement de paradigme dans le traitement de la maladie de Crohn vers l'utilisation précoce des médicaments biologiques, particulièrement chez les personnes qui ont des facteurs de risque de mauvais pronostic, afin de prévenir les complications, l'hospitalisation et le recours à la chirurgie. Bien que peu de données probantes soutiennent cette approche, les GPC de l'AGA, de la CAG et de la BSG présentent des recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques, en monothérapie ou en association avec un immunosuppresseur, comme traitement de première intention [Feuerstein *et al.*, 2021; Lamb *et al.*, 2019; Panaccione *et al.*, 2019].

Recommandation de l'AGA

Le groupe consensus de l'AGA suggère l'introduction précoce des médicaments biologiques, avec ou sans immunosuppresseur concomitant, chez les adultes atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave plutôt que de retarder leur utilisation après un échec au 5-ASA et (ou) aux corticostéroïdes [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible] [Feuerstein *et al.*, 2021]. Cette recommandation est appuyée par les essais suivants :

- Une étude à devis ouvert menée chez 133 patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave n'ayant jamais été traités par les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les médicaments biologiques a évalué l'efficacité de l'introduction précoce de l'infliximab, en combinaison avec un immunosuppresseur, par rapport à la séquence de traitement progressive classique débutant par les corticostéroïdes, suivis de l'azathioprine, puis de l'infliximab [D'Haens *et al.*, 2008]. Les résultats après 52 semaines montrent que 61,5 % des 65 sujets du groupe ayant reçu un médicament biologique précoce ont atteint une rémission sans corticostéroïdes et sans chirurgie, comparativement à 42,2 % des 64 personnes ayant reçu la séquence de traitement classique [rapport des taux pour l'échec de l'atteinte d'une rémission : 0,67 IC95 % (0,46 à 0,97)] [Feuerstein *et al.*, 2021]. Les données de prolongation à huit ans de cet essai suggèrent des taux plus faibles de rechute, d'utilisation de corticostéroïdes et d'utilisation d'anti-TNF α chez les patients ayant reçu un médicament biologique précoce [Hoekman *et al.*, 2018]. Le niveau de preuve associé à cette recommandation est considérée faible par l'AGA en raison des risques de biais dans l'essai (notamment lié au devis ouvert et à l'évaluation d'un paramètre subjectif) et de l'imprécision des résultats [Feuerstein *et al.*, 2021].
- Un essai à devis ouvert réalisé dans la pratique communautaire en Belgique et au Canada auprès de 1 982 patients pendant 2 ans a évalué l'utilisation précoce de la combinaison d'un anti-TNF α et d'un immunosuppresseur par rapport à la prise en charge classique [Khanna *et al.*, 2015]. Les sujets assignés à l'immunosuppression combinée précoce recevaient un traitement initial de 4 ou 12 semaines avec les corticostéroïdes, selon les pratiques approuvées dans chacun des pays. Les résultats à 12 mois n'ont pas révélé de différence significative entre les groupes quant au taux de rémission sans corticostéroïdes

[66 % avec l'approche immunosuppressive combinée précoce contre 62 % avec l'approche classique] [Feuerstein *et al.*, 2021]. Toutefois, les résultats à 24 mois suggèrent que les sujets ayant reçu une immunosuppression combinée précoce ont présenté moins de complications majeures liées aux effets indésirables que ceux du groupe ayant reçu la séquence de traitement classique.

Le groupe consensus de l'AGA estime que l'approche progressive classique peut être préjudiciable pour les patients, en particulier pour ceux qui présentent un risque élevé de complications de la maladie. Il reconnaît que le traitement précoce systématique de toutes les personnes au moyen d'un médicament biologique, avec ou sans immunosuppresseur concomitant, peut entraîner le surtraitement de certains patients et expose ceux-ci aux risques et aux coûts liés aux traitements, mais il considère que la prise en charge par l'approche progressive classique expose les sujets aux risques d'une progression de la maladie qui serait liée à une efficacité insuffisante de leur médication [Feuerstein *et al.*, 2021].

Recommandation de la CAG

Le groupe consensus de la CAG recommande l'utilisation des anti-TNF α (infliximab, adalimumab) comme traitement de première intention pour induire une rémission complète chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn luminale modérée à grave et présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic [recommandation forte, niveau de preuve modéré] [Panaccione *et al.*, 2019]. Cette recommandation repose sur l'extrapolation des résultats des essais comparatifs par placebo menés principalement chez des patients ayant reçu des traitements antérieurs, ainsi que sur les résultats de quelques essais prospectifs portant sur l'immunosuppression combinée avec l'infliximab et l'azathioprine en première intention de traitement :

- Plusieurs essais et revues systématiques ont évalué l'efficacité des anti-TNF α par rapport au placebo. Une méta-analyse réalisée à partir de 10 études a montré, en utilisant l'échec de l'atteinte de la rémission clinique comme paramètre d'évaluation, que les anti-TNF α étaient significativement plus efficaces que le placebo [rapport des taux : 0,87 IC95% (0,80 à 0,94) ; $p = 0,0004$] [Ford *et al.*, 2011]. Dans cette analyse, une différence significative avec le placebo a été observée avec l'adalimumab et l'infliximab, mais pas avec le certolizumab. Des résultats similaires ont été observés dans une méta-analyse en réseau [Hazlewood *et al.*, 2015]. Par ailleurs, le traitement par les anti-TNF α a été associé à une cicatrisation de la muqueuse dans quelques essais, ce qui suggère que l'atteinte d'une rémission complète est possible avec ces agents [Rutgeerts *et al.*, 2006]. Compte tenu que les patients avaient reçu des traitements antérieurs dans la plupart de ces études (caractère indirect des données pour la population visée), le niveau de preuve associé à la recommandation pour l'utilisation des anti-TNF α en première intention est considéré modéré.

- Quelques études évaluant l'efficacité de la combinaison de l'infliximab et de l'azathioprine chez des personnes n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs ou de médicaments biologiques appuient l'introduction précoce des anti-TNFα [D'Haens *et al.*, 2008]. Dans ces études, l'approche immunosuppressive combinée précoce a été associée à court terme à des taux de rémission clinique significativement plus élevés comparativement à l'approche ne faisant pas appel à l'utilisation précoce des anti-TNFα. Toutefois, la différence des taux de rémission clinique à 1 an entre les groupes est demeurée significative uniquement dans une des deux études, soit celle de D'Haens [2008].

Bien que le groupe consensus de la CAG considère que des données probantes suffisantes soutiennent l'efficacité de l'adalimumab et de l'infliximab chez les patients n'ayant jamais été traités, il convient que ces agents devraient être réservés aux sujets aux prises avec des facteurs de risque de mauvais pronostic, principalement pour des raisons de coût. Les facteurs de risque associés à des taux élevés de récurrences, de chirurgies ou de complications incluent les facteurs cliniques (jeune âge, tabagisme, longue durée de la maladie, besoin précoce de corticostéroïdes et présence de fistules périanales), les marqueurs de laboratoire (faible taux d'hémoglobine, faible taux d'albumine, taux élevé de protéine C réactive, taux élevé de calprotectine fécale), les facteurs endoscopiques (présence d'ulcérations profondes), ainsi que les facteurs liés à la maladie (localisation, étendue de la maladie) [Panaccione *et al.*, 2019].

Recommandation de la BSG

Le groupe consensus de la BSG recommande un traitement initial par les corticostéroïdes chez les patients présentant une maladie de Crohn luminale modérée à grave sans complication [recommandation forte, niveau de preuve élevé], mais suggère l'introduction précoce d'un traitement biologique chez ceux présentant une maladie étendue ou d'autres facteurs de risque de mauvais pronostic [recommandation faible, niveau de preuve modéré] [Lamb *et al.*, 2019]. Il mentionne que les facteurs de risque de mauvais pronostic incluent : une maladie complexe au moment de la présentation, une maladie fistulisante périanale, un âge inférieur à 40 ans lors du diagnostic et la nécessité du recours aux stéroïdes pour maîtriser les poussées inflammatoires. Toutefois, il reconnaît que la puissance prédictive de ces facteurs est limitée [Lamb *et al.*, 2019]. Notons que l'exposé justificatif soutenant le positionnement des médicaments biologiques chez les adultes atteints d'une maladie étendue ou d'autres facteurs de risque de mauvais pronostic n'est pas explicité.

Recommandation de l'ECCO

Bien que le GPC de l'ECCO ne formule aucune recommandation quant à l'utilisation des médicaments biologiques en première intention, il mentionne que le traitement précoce et le monitoring intensif sont de plus en plus préconisés en pratique clinique afin de prévenir les complications [Torres *et al.*, 2020]. Il indique que la stratification des sujets en fonction de leurs facteurs de risque et l'individualisation du traitement sont des

éléments cruciaux pour optimiser la prise en charge des patients, bien que des données probantes de bonne qualité ne soient pas disponibles pour soutenir cette approche.

Le groupe consensus de l'ECCO rapporte certaines données suggérant que les sujets qui ont des facteurs de mauvais pronostic (p. ex., maladie étendue, présence d'ulcérations profondes, maladie périanale fistulisante) pourraient bénéficier de l'introduction précoce d'un anti-TNF α afin de réduire le risque de chirurgie, d'hospitalisation ou de complications liées à la maladie [Khanna *et al.*, 2015]. Il rapporte également que les agents anti-TNF α pourraient être plus efficaces s'ils sont introduits au cours des deux premières années de l'évolution de la maladie [Colombel *et al.*, 2015], bien que ces résultats proviennent d'analyses effectuées *a posteriori*. Le groupe consensus mentionne toutefois que des études robustes comparant l'utilisation précoce des produits biologiques par rapport à l'approche progressive classique, en mettant l'accent sur la prévention des complications et la modification de la maladie, et qui valident les facteurs de risque de progression de la maladie, sont actuellement manquantes, ce qui constitue une lacune très importante dans la recherche [Torres *et al.*, 2020].

En résumé

- Les guides de pratique clinique (GPC) retenus relatent le manque d'étude de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Néanmoins, selon les données disponibles et le jugement subjectif d'experts, une variété de recommandations concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques ont été émises par les sociétés savantes.
- Parmi les GPC retenus, celui de la CAG, de l'ECCO, de la BSG et du NICE recommandent l'utilisation des médicaments biologiques suivant l'échec d'un traitement conventionnel pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave. Les recommandations de la CAG, de l'ECCO et du NICE ne précisent toutefois pas la nature du traitement conventionnel, alors que la BSG suggère l'utilisation des médicaments biologiques spécialement chez les sujets réfractaires aux immunosuppresseurs. Ces recommandations s'appuient principalement sur les résultats de plusieurs études et méta-analyses ayant montré que les médicaments biologiques sont plus efficaces qu'un placebo pour induire et maintenir la rémission chez des patients ayant reçu un traitement antérieur par le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs.
- L'AGA recommande l'utilisation d'une monothérapie par un médicament biologique plutôt que par une thiopurine pour l'induction de la rémission chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée à grave. Cette recommandation se

base sur l'étude SONIC, seul essai clinique à répartition aléatoire ayant comparé de façon directe l'efficacité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs. Le niveau de preuve associé à cette recommandation est modéré.

- Certains GPC font état d'un changement de paradigme dans le traitement de la maladie de Crohn vers l'utilisation précoce des médicaments biologiques, particulièrement chez les sujets aux prises avec des facteurs de risque de mauvais pronostic, afin de prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie.
 - L'AGA recommande l'utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement chez les patients présentant une maladie de Crohn modérée à grave [niveau de preuve faible]. Cette recommandation s'appuie sur quelques études ayant comparé la stratégie de traitement qui débute par les médicaments biologiques par rapport à l'approche progressive classique qui commence par les corticostéroïdes.
 - La CAG et la BSG recommandent l'utilisation des anti-TNF α en première intention de traitement chez les patients atteints d'une maladie de Crohn luminale modérée à grave présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic [niveau de preuve modéré]. Cette recommandation repose principalement sur l'extrapolation des données d'efficacité avec les anti-TNF α chez des sujets qui ont reçu des traitements antérieurs. La restriction de la population visée dans cette recommandation est notamment justifiée par les coûts élevés des médicaments biologiques.
 - L'ECCO ne présente aucune recommandation quant à l'utilisation des médicaments biologiques en première intention. Il rapporte toutefois certaines données suggérant que les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic pourraient bénéficier de l'introduction précoce d'un anti-TNF α .
- L'exposé justificatif qui soutient l'utilisation précoce des médicaments biologiques repose essentiellement sur le postulat que cette stratégie induit plus rapidement une rémission complète accompagnée d'une guérison de la muqueuse intestinale, ce qui réduirait les risques de complications, d'hospitalisation et de colectomie.

2.3.4.1.2 Principales considérations relatives à l'innocuité des médicaments biologiques

Les GPC retenus dans le cadre des présents travaux fournissent certaines données d'innocuité des médicaments biologiques, lesquelles ont été considérées lors de l'élaboration des recommandations, particulièrement celles concernant l'utilisation des médicaments biologiques comme traitement d'entretien à long terme.

Anti-TNF α

Le GPC de la CAG mentionne que les anti-TNF α sont globalement bien tolérés [Panaccione *et al.*, 2019]. Il rapporte les résultats d'une méta-analyse suggérant que l'incidence de tout effet indésirable avec les anti-TNF α n'est pas significativement différente de celle avec le placebo [Ford *et al.*, 2011].

La revue systématique soutenant les recommandations émises par l'AGA mentionne des données de registre soumettant un risque d'infections graves plus élevé avec les anti-TNF α par rapport aux immunosuppresseurs [Singh *et al.*, 2021]. Par ailleurs, il est mentionné que le risque de maladie lymphoproliférative avec les immunosuppresseurs est bien documenté, alors que celui avec les anti-TNF α est plus incertain en raison de la variabilité des résultats entre les études. Des données d'études populationnelles [Lemaitre *et al.*, 2017] et observationnelles [Chupin *et al.*, 2020] indiquent que le risque de lymphomes avec les anti-TNF α serait comparable à celui des immunosuppresseurs, alors que des études de suivi à long terme et des données de registre [Osterman *et al.*, 2014] suggèrent que les anti-TNF α en monothérapie n'augmenteraient pas les risques de lymphomes [Feuerstein *et al.*, 2021].

Védolizumab

Le GPC de la CAG mentionne que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études de suivis à long terme avec le védolizumab sont l'exacerbation de la maladie de Crohn, la nasopharyngite et l'arthralgie [Vermeire *et al.*, 2017]. Il fait également état que dans les essais cliniques et les études de suivi à devis ouvert, aucune augmentation du risque d'infection quelconque ou grave et aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été signalé [Panaccione *et al.*, 2019]. Des réactions liées à l'infusion ont été rapportées chez au plus 5 % des patients et des patientes, et des cas de cancer ont été observés chez au plus 1 % des sujets [Dulai *et al.*, 2016].

Ustékinumab

Le GPC de la CAG soulève que dans les études UNITI portant sur l'ustékinumab comme traitement d'entretien, les taux d'effets indésirables globaux, d'effets indésirables graves, d'infection graves et de réactions liées à l'infusion sont similaires à ceux du placebo [Panaccione *et al.*, 2019]. Au cours du suivi à long terme, les effets indésirables les plus fréquents incluaient l'arthralgie, les maux de tête et la rhinopharyngite [Feagan *et al.*, 2016].

En résumé

- Les guides de pratique clinique retenus mentionnent que les anti-TNF α , le védolizumab et l'ustékinumab sont des traitements globalement bien tolérés.
- Les anti-TNF α seraient associés à un risque d'infection grave plus important que les immunosuppresseurs. Le risque de maladie lymphoproliférative associé aux anti-TNF α est variable dans la littérature scientifique, alors qu'il est bien documenté avec les immunosuppresseurs.
- Les études de registre à long terme avec le védolizumab et l'ustékinumab sont actuellement manquantes, mais il est suggéré qu'ils n'augmentent pas les risques d'infections graves et de cancers hématologiques.

2.3.4.1.3 Place des immunosuppresseurs en monothérapie dans le traitement

2.3.4.1.3.1 *Utilisation des immunosuppresseurs en monothérapie pour l'induction de la rémission*

Thiopurine

Selon les GPC de l'AGA, de la CAG et de l'ECCO, il est suggéré de ne pas utiliser les thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission chez les adultes atteints de la maladie de Crohn [recommandation faible, niveau de preuve très faible (AGA, ECCO) ou faible (CAG)] [Feuerstein *et al.*, 2021; Torres *et al.*, 2020; Panaccione *et al.*, 2019]. Les groupes consensus justifient leur position en rapportant notamment que les études disponibles n'ont pas démontré la supériorité des thiopurines par rapport au placebo pour l'induction de la rémission. Bien que le GPC de la BSG ne présente aucune recommandation sur le sujet, le groupe consensus mentionne que les thiopurines ne devraient pas être employées pour l'induction de la rémission chez les personnes qui présentent une maladie de Crohn active [Lamb *et al.*, 2019].

Le NICE recommande également de ne pas offrir de thiopurine en monothérapie pour l'induction de la rémission, mais suggère de considérer son ajout à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission lors de la survenue d'au moins deux exacerbations inflammatoires au cours de la dernière année ou en cas de dépendance aux corticostéroïdes [NICE, 2019b].

Méthotrexate

Le GPC de l'AGA suggère l'utilisation du méthotrexate administré par voie sous cutanée ou intramusculaire en monothérapie pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave par rapport à l'absence de traitement [recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré], mais ne recommande pas l'utilisation de la formulation orale dans ce contexte [recommandation conditionnelle,

niveau de preuve très faible] [Feuerstein *et al.*, 2021]. Le groupe consensus précise toutefois qu'il n'est pas clair si la voie d'administration, la dose, ou les deux facteurs influencent l'efficacité du méthotrexate pour l'induction de la rémission, puisque dans les études considérées, des doses égales ou supérieures à 15 mg / kg étaient administrées par voie sous-cutanée, alors que des doses inférieures à 15 mg / kg étaient données par voie orale [Feuerstein *et al.*, 2021].

Le GPC de la CAG recommande l'utilisation du méthotrexate par voie parentérale pour l'induction de la rémission chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée à grave qui sont dépendantes ou résistantes aux corticostéroïdes [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Panaccione *et al.*, 2019].

Le NICE préconise de ne pas offrir le méthotrexate en monothérapie pour l'induction de la rémission [NICE, 2019b]. Cette recommandation s'appuie sur le fait qu'aucune supériorité n'a pu être démontrée lorsque les thiopurines sont comparées au méthotrexate et que plusieurs mises en garde importantes sont associées à l'utilisation du méthotrexate. Le NICE suggère toutefois de considérer l'ajout du méthotrexate à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission chez les patients ne pouvant tolérer les thiopurines, ou présentant une déficience en thiopurine méthyltransférase, lors de la survenue d'au moins deux exacerbations inflammatoires au cours de la dernière année ou en cas de dépendance aux corticostéroïdes [NICE, 2019b].

Les guides de l'ECCO et de la BSG ne présentent aucune recommandation quant à l'utilisation du méthotrexate pour l'induction de la rémission [Torres *et al.*, 2020; Lamb *et al.*, 2019]. Toutefois, le groupe consensus de la BSG mentionne que le méthotrexate ne devrait pas être utilisé en monothérapie pour l'induction de la rémission chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, mais qu'il pourrait être employé chez celles qui ne répondent pas aux corticostéroïdes [Lamb *et al.*, 2019].

2.3.4.1.3.2 Utilisation des immunosuppresseurs en monothérapie pour le maintien de la rémission

Thiopurine

Les GPC de l'AGA, de la CAG, de l'ECCO, de la BSG et du NICE présentent tous des recommandations suggérant l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour le maintien de la rémission, malgré une certaine variabilité dans le contexte d'utilisation ou la population visée [Feuerstein *et al.*, 2021; Torres *et al.*, 2020; Lamb *et al.*, 2019; NICE, 2019a; Panaccione *et al.*, 2019]. La BSG appuie l'usage des thiopurines en monothérapie pour le maintien de la rémission [recommandation forte, niveau de preuve faible], l'AGA et la CAG conseillent l'usage des thiopurines en monothérapie pour le maintien de la rémission chez les patients ayant atteint une rémission avec les corticostéroïdes [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible (AGA) ou très faible (CAG)] et l'ECCO recommande l'usage des thiopurines spécialement chez les personnes dépendantes aux corticostéroïdes [recommandation forte, niveau de preuve modéré]. Le NICE recommande l'utilisation d'une thiopurine pour le maintien de la rémission lorsque l'induction de la rémission a été atteinte avec un traitement combinant

un glucocorticoïde et une thiopurine [recommandation forte]. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement à base d'une thiopurine pour l'induction de la rémission, le NICE mentionne qu'une thiopurine pourrait être employée pour le maintien de la rémission, particulièrement chez ceux qui ont des facteurs de mauvais pronostic [recommandation faible].

L'ECCO et la BSG présentent des recommandations sur l'utilisation précoce des thiopurines pour le maintien de la rémission, mais leurs positions diffèrent. L'ECCO se positionne contre cette pratique chez les patients nouvellement diagnostiqués [recommandation faible, niveau de preuve faible], alors que la BSG y est favorable chez les personnes qui répondent à la prednisolone afin de minimiser les risques de poussée de la maladie lors de son retrait [recommandation forte, niveau de preuve faible] [Torres *et al.*, 2020; NICE, 2019a].

Méthotrexate

Les GPC de l'AGA, de la CAG, de l'ECCO, de la BSG et du NICE suggèrent l'usage du méthotrexate pour le maintien de la rémission chez les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave, malgré une certaine variabilité dans le contexte d'utilisation ou la population visée [Feuerstein *et al.*, 2021; Torres *et al.*, 2020; Lamb *et al.*, 2019; NICE, 2019a; Panaccione *et al.*, 2019]. Ces recommandations sont soit conditionnelles, soit faibles, et sont associées à des niveaux de preuve variant de modéré selon l'AGA, l'ECCO et la BSG, à très faible selon la CAG. La CAG précise que le méthotrexate par voie parentérale peut être employé pour maintenir une rémission induite par les corticostéroïdes ou par le méthotrexate, alors que la recommandation de l'ECCO s'applique aux sujets dont la maladie de Crohn est dépendante des stéroïdes [Torres *et al.*, 2020; Panaccione *et al.*, 2019]. Le groupe consensus de la BSG ne précise pas la voie parentérale dans la recommandation formulée, mais mentionne qu'une administration sous-cutanée possède une meilleure biodisponibilité que la voie orale, et ce, particulièrement à des doses élevées. Il suggère également de considérer l'introduction précoce d'un traitement de maintenance au méthotrexate chez les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave ayant obtenu une réponse à la prednisolone, et ce, afin de minimiser le risque d'apparition d'une poussée de la maladie suivant le retrait de la prednisolone [Lamb *et al.*, 2019]. Le NICE mentionne que le méthotrexate devrait être considéré pour le maintien de la rémission chez les personnes qui en ont eu recours lors de l'induction, chez celles qui n'ont pas toléré une thiopurine pour le maintien de la rémission, ou chez celles présentant des contre-indications à une thiopurine [NICE, 2019b].

Par ailleurs, les experts ayant élaboré le guide de l'AGA suggèrent de ne pas utiliser le méthotrexate par voie orale en monothérapie pour le maintien de la rémission [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Feuerstein *et al.*, 2021].

En résumé

- Tous les GPC retenus se positionnent contre l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission, principalement puisque leur supériorité par rapport au placebo n'a pu être démontrée dans les essais cliniques. Ces recommandations sont associées à un niveau de preuve de faible ou de très faible qualité. Le NICE recommande toutefois de considérer l'ajout d'une thiopurine à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission dans certaines situations particulières.
- Les recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation du méthotrexate pour l'induction de la rémission comportent des disparités.
 - L'AGA et la CAG présentent des recommandations favorables à l'utilisation du méthotrexate par voie parentérale pour l'induction de la rémission. Le niveau de preuve associé à ces recommandations varie de très faible à modéré, en fonction du contexte d'utilisation et de la population visée.
 - Le NICE ne suggère pas l'utilisation du méthotrexate en monothérapie pour l'induction de la rémission, principalement en raison de l'absence de données probantes qui démontrent une efficacité supérieure à celle des thiopurines et des nombreuses mises en garde liées à son administration. Il préconise toutefois, dans certaines situations particulières, de considérer l'ajout du méthotrexate à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission.
 - La BSG et l'ECCO ne fait état d'aucune recommandation avec le méthotrexate pour l'induction de la rémission.
- Tous les GPC retenus présentent des recommandations favorables à l'utilisation des thiopurines ou du méthotrexate pour le maintien de la rémission. Le niveau de preuve associé à ces recommandations varie de très faible à modéré, en fonction du contexte d'utilisation et de la population visée.

2.3.4.1.4 Principales considérations relatives à l'innocuité des immunosuppresseurs

Thiopurine

Bien que l'utilisation des thiopurines soit généralement recommandée pour le maintien de la rémission dans les GPC retenus, le guide de la CAG rapporte que ces agents sont associés à un risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique [Kotlyar *et al.*, 2011; Smith *et al.*, 2010] et de cancers cutanés non mélaniques [Panaccione *et al.*, 2019]. Le NICE rapporte que selon une revue d'études

observationnelles, le risque d'une maladie lymphoproliférative serait entre 2 et 5 fois supérieur avec les immunosuppresseurs [NICE, 2019b]. En 2014, Santé Canada a émis un avis de sécurité concernant l'association entre les thiopurines et le lymphome T hépatosplénique, cancer rare mais grave [Santé Canada, 2014]. En raison du risque documenté de lymphomes, la CAG recommande désormais la poursuite d'un traitement par les thiopurines seulement suivant l'évaluation des risques, des bénéfices, de la réponse du patient au traitement ainsi que de ses préférences et de sa tolérance au risque [Marshall *et al.*, 2014].

Selon le NICE, les effets indésirables les plus fréquents ou graves avec les thiopurines répertoriés chez l'adulte dans les études observationnelles comprennent la myélosuppression (1 à 4 %), la pancréatite aiguë (1 %), l'hépatite (10 %) et les infections opportunistes (3 à 6 %) [NICE, 2019b].

Méthotrexate

Le GPC de la CAG rapporte que les effets indésirables les plus fréquents dans les études avec le méthotrexate comme traitement d'entretien sont les nausées, les vomissements, les symptômes de rhume, la douleur abdominale, les maux de tête, la douleur aux articulations et la fatigue [Patel *et al.*, 2014]. Selon une revue d'études observationnelles effectuée par le NICE, les effets indésirables fréquents ou graves associés à un traitement de méthotrexate comprennent la pneumopathie (2 %), l'hépatite (20 %) et les infections opportunistes (3 à 6 %) [NICE, 2019b].

En résumé

- Les thiopurines sont associées à un risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique, et de cancers cutanés non mélaniques. Les études observationnelles rapportent également un risque de myélosuppression, de pancréatite aiguë, d'hépatite et d'infections opportunistes.
- Le méthotrexate est associé à divers effets indésirables, dont la fatigue, l'hépatite, la douleur abdominale, l'arthralgie et les infections opportunistes.

2.3.4.2 Maladie de Crohn chez l'enfant

Dans les présents travaux, la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant a été évaluée à partir des recommandations de deux GPC de bonne qualité méthodologique, lesquelles sont notamment appuyées par les données d'efficacité et d'innocuité issues d'une revue exhaustive de la littérature. Il s'agit des guides de la CAG [Mack *et al.*, 2019] et du NICE [2019b].

L'infliximab est le seul médicament biologique considéré puisqu'il est le seul à disposer d'une indication de paiement au Québec pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant, alors que les immunosuppresseurs retenus sont les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) et le méthotrexate [RAMQ, 2021].

2.3.4.2.1 Place de l'infliximab dans le traitement

Comme il en a été fait mention précédemment, les GPC retenus dans les présents travaux relatent le manque d'étude de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Dans ce contexte, les recommandations issues des GPC sélectionnés concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques relèvent d'un jugement subjectif d'experts basé sur l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques, de même que sur divers autres facteurs dont les risques de complications, la gravité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les coûts. En fonction du degré de valorisation de ces facteurs, une variabilité dans les recommandations émises par les sociétés savantes est observée.

2.3.4.2.1.1 *Utilisation de l'infliximab suivant l'échec d'un traitement conventionnel*

Les deux GPC retenus présentent des recommandations concernant l'utilisation des anti-TNF α suivant l'essai préalable d'un traitement conventionnel.

Le NICE recommande l'utilisation des anti-TNF α selon leur indication homologuée dans la population pédiatrique en Europe, c'est-à-dire chez les enfants âgés d'au moins 6 ans atteints d'une maladie de Crohn active grave et ayant expérimenté un échec au traitement conventionnel (y compris les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et le traitement de nutrition entérale), à moins d'intolérances ou de contre-indications [NICE, 2019b].

Le GPC de la CAG recommande l'utilisation des anti-TNF α pour l'induction et le maintien de la rémission chez les enfants atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave n'ayant pu atteindre une rémission clinique avec les corticostéroïdes [recommandation forte, niveau de preuve élevé] ainsi que chez ceux n'ayant pu atteindre ou maintenir une rémission clinique avec une thiopurine ou le méthotrexate [recommandation forte, niveau de preuve élevé] [Mack *et al.*, 2019]. Ces recommandations reposent principalement sur les résultats d'études ayant démontré l'efficacité des anti-TNF α chez les adultes, mais quelques études sont également disponibles chez les enfants. Le groupe consensus rapporte que l'efficacité des anti-TNF α a été démontrée dans de nombreux ECRA menés chez des adultes ayant échoué une thérapie par les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs [Mack *et al.*, 2019]. Il mentionne que ces études ne différencient pas clairement les sous-groupes de patients ayant reçu des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs, et que la plupart incluent les deux populations. Chez l'enfant, il est rapporté que quelques études à devis ouvert ont évalué l'efficacité des anti-TNF α pour l'induction de la rémission [Baldassano *et al.*, 2003]. Pour l'entretien de la rémission, un essai comparatif à double insu [Hyams *et al.*, 2012] et deux essais à devis ouvert [Ruemmele *et al.*, 2009; Hyams *et al.*, 2007] ont été ciblés. Aucun de ces essais n'est avec placebo; ils comparent plutôt différentes doses et intervalles d'administration ou une

administration planifiée par rapport à une administration au besoin. Dans la majorité des cas, les sujets de ces études recevaient un immunosuppresseur concomitant [Mack *et al.*, 2019].

Par ailleurs, le groupe consensus de la CAG mentionne que l'altération de la croissance a été historiquement une complication fréquente chez la population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn avant la puberté [Mack *et al.*, 2019]. Les facteurs de risque de cette complication comprennent notamment l'inflammation intestinale chronique non maîtrisée et l'utilisation chronique des corticostéroïdes. Il est rapporté que les anti-TNF α ont été associés à une amélioration de la croissance dans plusieurs études [Hyams *et al.*, 2007] ainsi que dans une étude de cohorte prospective [Church *et al.*, 2014].

2.3.4.2.1.2 *Utilisation de l'infliximab en première intention de traitement*

Parmi les GPC retenus, seul celui de la CAG présente une recommandation concernant l'usage des anti-TNF α en première intention chez l'enfant. Aucune recommandation à cet effet n'est formulée par le NICE.

Le groupe consensus de la CAG suggère l'utilisation des anti-TNF α comme traitement de première intention pour induire et maintenir la rémission clinique chez les enfants atteints d'une maladie de Crohn grave jugée à risque de progression [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Mack *et al.*, 2019]. Cette recommandation repose principalement sur l'extrapolation des données disponibles chez l'adulte. Comme il en a été fait mention précédemment, plusieurs études menées chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave et ayant déjà reçu un traitement conventionnel antérieur ont montré que les anti-TNF α étaient significativement plus efficaces que le placebo pour l'atteinte de la rémission clinique. De plus, quelques études prospectives à devis ouvert suggèrent que l'utilisation précoce d'une immunosuppression combinée composée d'un anti-TNF α et d'un immunosuppresseur soit associée à des taux supérieurs de rémission clinique à court terme par rapport à la non-utilisation précoce d'un traitement par les anti-TNF α , bien que les résultats soient variables entre les études à 1 an [D'Haens *et al.*, 2008]. Par ailleurs, le groupe consensus rapporte que les résultats d'une analyse secondaire d'une étude observationnelle menée chez des enfants suggèrent que l'introduction précoce d'un traitement par les anti-TNF α (au cours des 3 premiers mois suivant le diagnostic) est supérieure à celle d'un immunosuppresseur ou d'aucune immunothérapie pour atteindre une rémission sans corticostéroïdes à 1 an [Mack *et al.*, 2019; Walters *et al.*, 2014].

Le groupe consensus de la CAG estime que l'utilisation d'un anti-TNF α en première intention peut être justifiée chez les patients pédiatriques aux prises avec une maladie étendue ou des ulcérations intestinales profondes, ou chez ceux pour qui les corticostéroïdes n'apporteraient aucun bénéfice ou pourraient potentiellement exacerber des conditions sous-jacentes, comme une maladie périanale complexe [Mack *et al.*, 2019]. Le groupe a également souligné qu'il existe un besoin urgent de meilleurs prédicteurs de l'évolution de la maladie afin de cibler plus adéquatement les patients qui développeront une maladie active chronique ou grave et qui nécessiteront une résection intestinale liée à l'apparition progressive de lésions [Mack *et al.*, 2019].

En résumé

- Les guides de pratique clinique (GPC) retenus relatent le manque d'études de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, en pédiatrie. Néanmoins, selon les données disponibles et le jugement subjectif d'experts, une variété de recommandations concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques a été émise par les sociétés savantes.
- Les GPC de la CAG et du NICE recommandent l'utilisation des anti-TNF α suivant l'échec d'un traitement conventionnel. La recommandation du NICE ne précise pas la nature exacte du traitement conventionnel, alors que la CAG recommande l'utilisation des anti-TNF α autant suivant un échec aux corticostéroïdes que suivant un échec avec les immunosuppresseurs. Ces recommandations reposent principalement sur les résultats d'études ayant démontré l'efficacité des anti-TNF α chez des adultes ayant reçu un traitement antérieur par les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs [niveau de preuve élevé]. Notons que la plupart des études en pédiatrie sont menées à devis ouvert et n'incluent pas de groupe placebo; elles comparent principalement différentes doses et intervalles d'administration avec les anti-TNF α .
- Aucune étude en pédiatrie n'a évalué l'efficacité des médicaments biologiques par rapport à celle des immunosuppresseurs pour le traitement de la maladie de Crohn. Ces options ont toutefois été comparées dans l'étude SONIC, laquelle est menée dans la population adulte (décrite précédemment).
- Parmi les GPC retenus, seul celui de la CAG présente une recommandation concernant l'utilisation de l'infliximab comme traitement de première intention. La CAG suggère l'utilisation des anti-TNF α comme option de première intention chez les enfants atteints d'une maladie de Crohn grave jugée à risque de progression. Cette recommandation repose principalement sur l'extrapolation des données d'efficacité avec les anti-TNF α obtenues chez des adultes ayant déjà reçu un traitement conventionnel [niveau de preuve très faible].
- L'utilisation précoce des médicaments biologiques s'appuie essentiellement sur le postulat que cette stratégie induit plus rapidement une rémission complète accompagnée d'une guérison de la muqueuse intestinale, ce qui réduirait les risques de complications, d'hospitalisation et de colectomie. Par ailleurs, le fait

que l'utilisation chronique des corticostéroïdes constitue un facteur de risque pour l'altération de la croissance des enfants milite en faveur de l'utilisation précoce des anti-TNF α .

2.3.4.2.2 Principales considérations relatives à l'innocuité de l'infliximab

Les experts ayant élaboré le GPC de la CAG mentionnent que les anti-TNF α sont généralement bien tolérés [Mack *et al.*, 2019]. Dans la population pédiatrique, il est mentionné que les infections des voies respiratoires supérieures et la nasopharyngite sont fréquemment rapportés dans les études de prolongation à devis ouvert [Faubion *et al.*, 2017]. Dans ces études, quelques infections opportunistes ont été signalées; mais la plupart étaient non graves. Les principales considérations relatives à l'innocuité des anti-TNF α chez l'adulte, notamment les risques accrus d'infections et de réactivation de la tuberculose, ont été présentées précédemment.

En résumé

- Le guide de pratique clinique de la CAG mentionne que les anti-TNF α sont globalement bien tolérés. Les infections comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents.

2.3.4.2.3 Place des immunosuppresseurs en monothérapie dans le traitement

2.3.4.2.3.1 *Utilisation des immunosuppresseurs en monothérapie pour l'induction de la rémission*

Thiopurine

Chez les enfants atteints de la maladie de Crohn – peu importe la gravité – la CAG se positionne contre l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour induire la rémission clinique [recommandation forte, niveau de preuve très faible] [Mack *et al.*, 2019]. Le groupe consensus mentionne qu'aucun ECRA évaluant l'efficacité des thiopurines pour l'induction de la rémission n'a été répertorié dans la population pédiatrique et que ceux chez l'adulte n'ont pas démontré de bénéfices significatifs. Par ailleurs, il mentionne que les thiopurines ont un délai d'action important et sont associées à une faible tolérabilité [Mack *et al.*, 2019].

Le NICE recommande de ne pas offrir l'azathioprine ou la mercaptopurine en monothérapie pour induire la rémission [recommandation forte] [NICE, 2019b]. Toutefois, il recommande de considérer l'ajout d'une thiopurine à un traitement par les corticostéroïdes pour induire une rémission lors de la survenue d'au moins deux exacerbations inflammatoires au cours de la dernière année ou en cas de dépendance aux corticostéroïdes [recommandation faible]. Cette recommandation sur des données probantes de qualité élevée montrant que l'efficacité des glucocorticoïdes est supérieure à celle du 5-ASA, et sur l'hypothèse que l'addition d'une thiopurine à un glucocorticoïde conventionnel puisse être bénéfique quand ce dernier est insuffisant [NICE, 2019b].

Méthotrexate

La CAG ne formule aucune recommandation concernant l'usage du méthotrexate en monothérapie pour induire une rémission clinique. Le groupe de travail n'est pas parvenu à établir un consensus sur cette question en raison des données conflictuelles recensées dans la littérature [Mack *et al.*, 2019].

Pour sa part, le NICE recommande de ne pas offrir de méthotrexate en monothérapie pour l'induction de la rémission chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, principalement en raison de l'absence de bénéfices démontrés entre le méthotrexate et les thiopurines et des mises en garde importantes associées à son utilisation [recommandation forte]. Il suggère toutefois de considérer l'ajout du méthotrexate à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission chez les patients ne pouvant tolérer les thiopurines, ou présentant une déficience en thiopurine méthyltransférase, lors de la survenue d'au moins deux exacerbations inflammatoires au cours de la dernière année ou en cas de dépendance aux corticostéroïdes [NICE, 2019b].

2.3.4.2.3.2 Utilisation des immunosuppresseurs en monothérapie pour le maintien de la rémission

Thiopurine

Pour le maintien de la rémission, les recommandations de la CAG diffèrent selon le genre. Chez les enfants de sexe féminin, la CAG suggère l'usage des thiopurines pour le maintien de la rémission [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible] [Mack *et al.*, 2019]. Pour les enfants de sexe masculin, la CAG précise qu'aucun consensus n'a pu être obtenu, principalement en raison de préoccupations en lien avec le risque de lymphome hépatosplénique associé aux thiopurines, particulièrement chez les jeunes hommes. Pour certains participants au consensus, le risque de ce type de lymphome potentiellement fatal n'est pas acceptable compte tenu de la disponibilité d'autres traitements, alors que pour d'autres, les bénéfices surpassent les risques [Mack *et al.*, 2019].

Le NICE recommande l'utilisation d'une thiopurine pour le maintien de la rémission lorsque l'induction de la rémission a été atteinte avec un traitement combinant un glucocorticoïde et une thiopurine [recommandation forte] [NICE, 2019b]. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement à base d'une thiopurine pour l'induction de la rémission, le NICE mentionne qu'une thiopurine pourrait être employée pour le maintien de la rémission, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs de mauvais pronostic [recommandation faible]. Compte tenu qu'aucune donnée n'a été repérée dans la population pédiatrique, ces recommandations reposent sur l'extrapolation des données obtenues chez les adultes [NICE, 2019b].

Méthotrexate

Chez la population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn, la CAG suggère l'utilisation du méthotrexate par voie parentérale pour le maintien de la rémission [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible]. Toutefois, aucune recommandation n'est formulée avec le méthotrexate par voie orale pour le maintien de la rémission en raison de données probantes jugées insuffisantes [Mack *et al.*, 2019].

Le NICE mentionne que le méthotrexate devrait être considéré pour le maintien de la rémission uniquement chez les personnes qui en ont eu recours lors de l'induction, chez celles qui n'ont pas toléré une thiopurine pour le maintien de la rémission, ou chez celles qui ont des contre-indications associées à l'usage d'une thiopurine [recommandation faible]. Cette recommandation repose sur l'extrapolation des données obtenues chez les adultes, compte tenu de l'absence de données dans la population pédiatrique [NICE, 2019b].

En résumé

- Les deux guides de pratique clinique retenus se positionnent contre l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission, principalement puisque leur supériorité par rapport au placebo n'a pu être démontrée dans les études chez l'adulte, de leur délai d'action important et de leur profil d'innocuité défavorable. Ces recommandations sont associées à un niveau de preuve très faible. Le NICE recommande toutefois de considérer l'ajout d'une thiopurine à un corticostéroïde pour l'induction de la rémission dans certaines situations particulières.
- La CAG ne formule aucune recommandation concernant l'usage du méthotrexate en monothérapie pour l'induction de la rémission clinique en raison des données conflictuelles recensées dans la littérature, alors que le NICE recommande de ne pas utiliser le méthotrexate pour l'induction de la rémission, principalement en raison de l'absence de bénéfices démontrés entre le méthotrexate et les thiopurines et des mises en garde importantes associées à son utilisation.
- Les deux GPC retenus présentent des recommandations favorables à l'utilisation des thiopurines et du méthotrexate pour le maintien de la rémission, lesquelles sont associées à un niveau de preuve faible.

2.3.4.2.4 Principales considérations relatives à l'innocuité des immunosuppresseurs

Thiopurine

Comme il en a été fait mention précédemment dans la section portant sur la maladie de Crohn chez l'adulte, les thiopurines sont associées à une faible tolérabilité (p. ex., réactions allergiques, leucopénie, pancréatite et nausées [Chande *et al.*, 2013]) et présentent des risques de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique [Lemaitre *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2010], de cancers cutanés non mélaniques [Ariyaratnam et Subramanian, 2014] et de myélosuppression [Winter *et al.*, 2004].

Méthotrexate

Les données d'innocuité avec le méthotrexate chez l'adulte ont été décrites antérieurement. Dans les revues systématiques en pédiatrie, les effets indésirables avec le méthotrexate sont similaires à ceux observés chez l'adulte, les plus fréquents étant les nausées et les vomissements. Parmi les autres effets indésirables figurent l'élévation des enzymes hépatiques, les maux de tête, les toxicités hématologiques et les infections [Scherkenbach et Stumpf, 2016]. Le groupe consensus de la CAG rapporte également que le méthotrexate comporte des effets tératogènes. Pour cette raison, le méthotrexate ne peut être administré aux femmes enceintes et son utilisation chez les femmes en âge de procréer suscite des préoccupations importantes [Mack *et al.*, 2019].

En résumé

- Les thiopurines sont associées à un risque de lymphome, y compris le lymphome T hépatosplénique, de cancers cutanés non mélaniques et de myélosuppression.
- Le méthotrexate est associé à divers effets indésirables, dont l'hépatite et des infections. Il implique également de nombreuses contre-indications, notamment chez les femmes en âge de procréer.

2.3.4.3 Colite ulcéreuse chez l'adulte

Dans les présents travaux, la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans le traitement a été évaluée à partir des recommandations de trois GPC de bonne qualité méthodologique, lesquelles sont notamment appuyées par les données d'efficacité et d'innocuité issues d'une revue exhaustive de la littérature. Il s'agit du guide de l'AGA [Feuerstein *et al.*, 2020], de la BSG [Lamb *et al.*, 2019] et du NICE [2019a].

Les médicaments biologiques considérés sont l'adalimumab, l'infliximab, l'ustékinumab et le védolizumab [RAMQ, 2021], alors que les immunosuppresseurs retenus sont uniquement les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) compte tenu de l'inefficacité démontrée du méthotrexate pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Les travaux se concentrent sur la prise en charge des patients ambulatoires atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Ainsi, les recommandations relatives à la colite aiguë grave nécessitant une hospitalisation ne sont pas considérées.

2.3.4.3.1 Place des médicaments biologiques dans le traitement

Comme il en a été fait mention précédemment, les GPC retenus dans les présents travaux relatent le manque d'étude de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Dans ce contexte, les recommandations issues des GPC sélectionnés concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques relèvent d'un jugement subjectif d'experts basé sur l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques, mais également sur divers autres facteurs dont les risques de complications, la gravité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les coûts. En fonction du degré de valorisation de ces facteurs, une variabilité dans les recommandations émises par les sociétés savantes est observée.

2.3.4.3.1.1 *Utilisation des médicaments biologiques suivant l'échec d'un traitement conventionnel*

Tous les GPC retenus dans les présents travaux font état de recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques suivant l'essai préalable d'un traitement conventionnel, malgré certaines disparités quant au contexte d'utilisation et à la population visée.

- L'AGA suggère l'approche progressive classique débutant par le 5-ASA chez les patients aux prises avec une maladie peu grave et qui favorisent le profil d'innocuité favorable du 5-ASA par rapport à l'efficacité des produits biologiques [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Feuerstein *et al.*, 2020].
- La BSG recommande l'utilisation des anti-TNF α , du védolizumab ou des thiopurines comme option d'intensification de traitement chez les patients recevant un traitement d'entretien par la mésalazine à haute dose, dont l'usage de corticostéroïdes a été requis à au moins deux reprises au cours de la dernière année ou dont la maladie est dépendante ou réfractaire aux corticostéroïdes [recommandation forte, niveau de preuve élevé (anti-TNF α et védolizumab) ou modéré (thiopurine)] [Lamb *et al.*, 2019]. Le groupe consensus mentionne que la sélection du traitement approprié devrait être déterminée par les facteurs cliniques, le choix des patients, le coût, l'observance anticipée et les capacités d'infusion locales. Notons qu'au moment de la rédaction du GPC de la BSG, l'ustékinumab ne disposait pas d'une indication reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse, d'où son absence dans les recommandations [Lamb *et al.*, 2019].
- Le NICE positionne les médicaments biologiques suivant un traitement par un traitement conventionnel ou, dans certains cas, suivant un traitement par un agent biologique, principalement pour des considérations économiques [NICE, 2019a].

Ces recommandations s'appuient principalement sur les résultats de plusieurs études ayant montré que les médicaments biologiques sont plus efficaces qu'un placebo pour induire et maintenir la rémission chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse ayant reçu un traitement conventionnel antérieur, lequel inclut le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs.

L'AGA recommande l'utilisation d'une monothérapie par un médicament biologique plutôt que par une thiopurine pour l'induction de la rémission chez les personnes aux prises avec une maladie de Crohn modérée à grave [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible] [Panaccione *et al.*, 2014]. Cette recommandation s'appuie sur des données indirectes basées sur des essais comparatifs par placebo ainsi que sur les résultats de l'étude UC-SUCCESS [Feuerstein *et al.*, 2020], le seul ECRA ayant comparé de façon directe l'efficacité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs. Dans l'essai UC-SUCCESS, 239 patients atteints d'une colite ulcéreuse modérée à grave et présentant une réponse inadéquate à la prednisone ont reçu l'infliximab en monothérapie, l'azathioprine en monothérapie ou une combinaison des deux agents. Les résultats n'ont montré aucune différence entre l'infliximab et l'azathioprine sur le taux de rémission clinique sans corticostéroïdes après 16 semaines [rapport des taux : 0,96 IC95 % (0,53 à 1,72)], mais suggèrent un bénéfice en faveur de l'infliximab sur les taux de rémission endoscopique (54,6 % contre 36,8 %). Notons toutefois que cette étude a été interrompue prématurément, après l'admission de seulement 40 % des sujets planifiés et avant l'évaluation du maintien de la rémission, ce qui limite grandement la puissance des résultats.

2.3.4.3.1.2 *Utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement*

Parmi les GPC retenus, seul celui de l'AGA fournit une recommandation concernant l'utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement [Feuerstein *et al.*, 2020].

Le groupe consensus de l'AGA suggère l'utilisation précoce des produits biologiques, avec ou sans immunosuppresseur concomitant, chez les patients ayant une colite ulcéreuse modérée à grave, plutôt que l'approche progressive classique suivant un échec au 5-ASA [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Feuerstein *et al.*, 2020]. En l'absence de données comparant la stratégie de traitement débutant par les médicaments biologiques par rapport à l'approche progressive classique débutant par le 5-ASA chez des sujets atteints de colite ulcéreuse, cette recommandation repose sur l'extrapolation indirecte de différentes données suggérant que les thiopurines soient plus efficaces que le 5-ASA [Maté-Jiménez *et al.*, 2000] et que les médicaments biologiques soient plus efficaces que les thiopurines pour l'induction de la rémission [Panaccione *et al.*, 2014].

Le groupe consensus de l'AGA considère que l'approche progressive classique peut être préjudiciable pour les personnes atteintes d'une colite ulcéreuse modérée à grave à risque élevé de colectomie puisqu'une maladie active inadéquatement traitée augmente le risque de complications, d'hospitalisation et de colectomie [Feuerstein *et al.*, 2020].

En résumé

- Les GPC retenus relatent le manque d'études de bonne qualité évaluant le moment optimal pour l'introduction des médicaments biologiques dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Néanmoins, selon les données disponibles et le jugement subjectif d'experts, une variété de recommandations concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques a été émise par les sociétés savantes.
- Les trois GPC retenus présentent des recommandations favorables à l'utilisation des médicaments biologiques suivant l'essai préalable d'un traitement conventionnel, sans toutefois préciser une séquence de traitement à préconiser par rapport aux immunosuppresseurs. Ces recommandations s'appuient principalement sur les résultats de plusieurs études ayant montré que les médicaments biologiques sont plus efficaces qu'un placebo pour induire et maintenir la rémission chez des patients atteints de colite ulcéreuse ayant reçu un traitement antérieur par le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs.
- L'AGA recommande l'utilisation d'une monothérapie par un médicament biologique plutôt que par une thiopurine pour l'induction de la rémission chez les sujets présentant une colite ulcéreuse modérée à grave. Cette recommandation se base notamment sur l'étude UC-SUCCESS, seule étude clinique à répartition aléatoire ayant comparé de façon directe l'efficacité des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs. Le niveau de preuve associé à cette recommandation est faible.
- Parmi les GPC retenus, seul celui de l'AGA recommande l'utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement. En l'absence de données comparant la stratégie de traitement débutant par les médicaments biologiques par rapport à l'approche progressive classique débutant par le 5-ASA chez des patients atteints de colite ulcéreuse, cette recommandation repose sur l'extrapolation indirecte de différentes données suggérant que les thiopurines soient plus efficaces que le 5-ASA et que les médicaments biologiques soient plus efficaces que les thiopurines pour l'induction de la rémission. Le niveau de preuve associé à cette recommandation est très faible.

2.3.4.3.2 Principales considérations relatives à l'innocuité des médicaments biologiques issues des guides de pratique clinique retenus

Le groupe d'élaboration du GPC de l'AGA mentionne que l'adalimumab, l'infliximab, le védolizumab et l'ustékinumab sont bien tolérés; les taux d'effets indésirables graves rapportés dans les essais cliniques avec placebo avec ces agents en induction et en entretien sont faibles et ne sont pas significativement différents du placebo [Feuerstein *et al.*, 2020]. La revue systématique appuyant les recommandations émises par l'AGA [Singh *et al.*, 2020] rapporte un sommaire de l'innocuité des médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave en se concentrant sur les infections graves et les cancers. Les principaux résultats de cette analyse sont présentés ci-dessous.

Anti-TNF α (adalimumab, infliximab)

Le risque d'infection grave nécessitant une hospitalisation avec les immunosuppresseurs, les anti-TNF α ou la combinaison des deux agents est généralement inférieur à 1 %. Certaines études ont montré que les risques d'infections graves étaient de 1,1 à 2,0 fois plus élevés avec les anti-TNF α en monothérapie par rapport aux immunosuppresseurs en monothérapie, et une étude de cohorte française a observé que le risque d'infection opportuniste était deux fois plus élevé avec la combinaison d'un immunosuppresseur et d'un anti-TNF α par rapport à chacun de ces agents employés en monothérapie [Kirchgesner *et al.*, 2018].

Par ailleurs, il est mentionné que le risque de maladie lymphoproliférative avec les immunosuppresseurs est bien documenté, alors que celui avec les anti-TNF α est plus incertain en raison de la variabilité des résultats entre les études. Des données provenant d'une étude populationnelle [Lemaitre *et al.*, 2017] suggèrent que le risque de lymphomes avec les anti-TNF α serait comparable à celui des immunosuppresseurs lorsque ces agents sont employés en monothérapie, alors que des études de suivi à long terme et des données de registre [D'Haens *et al.*, 2018; Lichtenstein *et al.*, 2014; Osterman *et al.*, 2014] proposent que les anti-TNF α en monothérapie n'augmenteraient pas les risques de lymphomes.

Védolizumab

Les données de sécurité à long terme avec le védolizumab pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin sont manquantes. Les données d'innocuité issues des études d'homologation montrent que le risque d'infection avec le védolizumab n'est pas statistiquement différent du placebo [Colombel *et al.*, 2017] et qu'aucune augmentation du risque de cancer solide ou hématologique n'a été observé. De plus, selon une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau, il n'y aurait pas de différence de risque pour l'apparition de cancer entre les anti-TNF α et le védolizumab [Bonovas *et al.*, 2016].

Ustékinumab

Les données de sécurité à long terme avec l'ustékinumab pour le traitement de la colite ulcéreuse sont manquantes. Les données d'innocuité issues des études d'homologation montrent que le risque d'infection avec l'ustékinumab est bas et similaire au placebo [Hanauer *et al.*, 2020]. En extrapolant les données disponibles d'études portant sur d'autres maladies auto-immunes, le risque d'infection grave avec l'ustékinumab pourrait être moins élevé que celui avec les anti-TNF α en monothérapie. L'analyse intégrée des études de phases 2 et 3 avec l'ustékinumab pour le traitement du psoriasis, de l'arthrite psoriasique et de la maladie de Crohn suggère que l'incidence de cancer, en excluant les cancers cutanés non mélaniques, est comparable entre l'ustékinumab et le placebo [Hanauer *et al.*, 2020].

En résumé

- Les guides de pratique clinique retenus mentionnent que les anti-TNF α , le védolizumab et l'ustékinumab sont globalement bien tolérés.
- Les anti-TNF α seraient associés à un risque d'infection grave plus important que les immunosuppresseurs. Le risque de maladie lymphoproliférative associé aux anti-TNF α est variable dans la littérature scientifique, alors qu'il est bien documenté avec les immunosuppresseurs.
- Les études de registre à long terme avec le védolizumab et l'ustékinumab sont actuellement manquantes, mais il est suggéré que leur risque d'infections graves soit bas et qu'ils n'augmentent pas les risques de cancers hématologiques.

2.3.4.3.3 Place des immunosuppresseurs en monothérapie dans le traitement

2.3.4.3.3.1 *Utilisation des thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission*

Le groupe consensus de l'AGA se positionne contre l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission chez les personnes adultes atteintes de colite ulcéreuse modérée à grave [recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible] [Feuerstein *et al.*, 2020]. Cette recommandation est principalement expliquée par le délai d'action important des thiopurines, de même que les risques de biais et les limites significatives dans les études cliniques portant sur les thiopurines. En effet, les études comparant les thiopurines au placebo ou au 5-ASA évaluent la rémission sans corticostéroïdes à des intervalles variant de 4 à 52 semaines et ne permettent pas de distinguer adéquatement l'efficacité des thiopurines de celle des corticostéroïdes puisque, dans la plupart des cas, les deux agents étaient débutés simultanément [Feuerstein *et al.*, 2020].

Les GPC de la BSG et le NICE n'ont formulé aucune recommandation concernant l'utilisation des thiopurines pour l'induction de la rémission [Lamb *et al.*, 2019; NICE, 2019b].

2.3.4.3.3.2 *Utilisation des thiopurines en monothérapie pour le maintien de la rémission*

Les trois GPC retenus présentent des recommandations en faveur de l'utilisation des thiopurines pour le maintien de la rémission.

- Le GPC de l'AGA suggère l'usage des thiopurines en monothérapie par rapport à l'absence de traitement pour le maintien de la rémission chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave ayant atteint une rémission (typiquement induite par les corticostéroïdes) [recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible]. Cette recommandation repose sur les résultats d'une méta-analyse des études disponibles suggérant que les thiopurines soient plus efficaces que le placebo et le 5-ASA pour la prévention des rechutes chez les patients en rémission [Feuerstein *et al.*, 2020].
- Le GPC de la BSG recommande l'usage des thiopurines comme option d'intensification de traitement chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse qui reçoivent un traitement de maintenance par la mésalazine à haute dose, dont l'usage de corticostéroïdes a été requis à au moins deux reprises au cours de la dernière année ou dont la maladie est dépendante ou réfractaire aux corticostéroïdes [recommandation forte, niveau de preuve modéré]. Bien que la qualité des études sur la colite ulcéreuse varie, le groupe consensus rapporte que toutes les méta-analyses suggèrent des bénéfices en faveur des thiopurines par rapport au placebo pour le maintien de la rémission induite par les corticostéroïdes [Lamb *et al.*, 2019].
- Le NICE recommande de considérer l'usage des thiopurines par voie orale pour maintenir la rémission en présence de 2 exacerbations inflammatoires ou plus sur une période de 12 mois ayant requis un traitement systémique par les corticostéroïdes ou lorsque la rémission n'est pas maintenue par des aminosalicylés [recommandation faible] [NICE, 2019a].

En résumé

- L'AGA se positionne contre l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission, principalement en raison de leur délai d'action important et des limites significatives dans les études cliniques les comparant au placebo ou aux 5-ASA. Le niveau de preuve associé à cette recommandation est très faible. Les deux autres guides de pratique clinique (GPC) retenus ne se sont pas positionnés sur ce contexte d'utilisation avec les thiopurines.

- Les trois GPC retenus recommandent l'utilisation des thiopurines pour le maintien de la rémission. Ces recommandations sont associées à des niveaux de preuve variant de faible à modéré selon le contexte d'utilisation.

2.3.4.3.4 Principales considérations relatives à l'innocuité des thiopurines

Le guide de la BSG mentionne que dans une étude de la base de données espagnole comprenant près de 4 000 patients, l'incidence cumulative d'effets indésirables avec les thiopurines était de 26 % [Chaparro *et al.*, 2013]. Les principaux effets indésirables rapportés incluaient les nausées (8 %), l'hépatotoxicité (4 %), la myélosuppression (4 %) et la pancréatite (4%) [Lamb *et al.*, 2019].

Comme il en a été fait mention précédemment, les thiopurines utilisées pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin sont associées à un risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique.

En résumé

- Les thiopurines sont associées à un risque accru de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique.
- Les principaux effets indésirables des thiopurines rapportés dans une base de données en Espagne incluent les nausées, l'hépatotoxicité, la myélosuppression et la pancréatite.

2.3.5 Savoirs expérientiels concernant la place des médicaments biologiques dans le traitement

2.3.5.1 Communications reçues

Au cours des présents travaux, l'INESSS a reçu des communications de gastroentérologues, de l'Association des gastroentérologues du Québec, de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires, de Biosimilaires Canada, ainsi que de fabricants de médicaments biologiques et biosimilaires. Les principaux éléments soulevés concernant la place des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires de l'intestin sont présentés ci-dessous.

Pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin d'intensité modérée à grave, les cliniciens estiment que les immunosuppresseurs ne sont plus une avenue à préconiser avant l'introduction d'un médicament biologique, en raison de leur inefficacité comparée à celle des médicaments biologiques et de leur profil d'innocuité défavorable. Certaines parties prenantes rapportent que des données cliniques limitées, contradictoires ou de faible qualité sont disponibles quant à l'efficacité des immunosuppresseurs pour l'atteinte de la rémission. Elles sont d'avis que les immunosuppresseurs ne présentent aucun avantage clair par rapport aux médicaments biologiques, excepté en combinaison avec les anti-TNF α . Les cliniciens considèrent que

l'essai d'immunosuppresseurs avant l'introduction des médicaments biologiques est un obstacle inutile aux soins optimaux des patients atteints de maladies inflammatoires intestinales puisque celui-ci retarde l'atteinte de la rémission complète. Leur utilisation est jugée particulièrement inappropriée dans les cas de maladies graves, telles que la maladie de Crohn fistulissante ou la colite aiguë grave nécessitant une hospitalisation, compte tenu de leur inefficacité démontrée dans ces situations urgentes où la personne atteinte est à risque de colectomie. Par ailleurs, les cliniciens soulignent que l'utilisation des immunosuppresseurs expose les patients à des risques non négligeables et que leur profil d'innocuité est nettement défavorable par rapport à celui des médicaments biologiques. Ils font notamment état des risques de lymphome T hépatosplénique associés à l'utilisation de l'azathioprine ou de la mercaptopurine, ainsi que des intolérances digestives, de la perturbation du bilan hépatique et du risque de fibrose hépatique associés à l'utilisation du méthotrexate.

Des enjeux propres à la population pédiatrique ont également été soulevés. Des gastroentérologues pédiatres rapportent que les maladies inflammatoires de l'intestin se présentent de façon plus agressive chez les enfants et ont une atteinte intestinale plus diffuse, comparativement aux adultes. Par conséquent, ils estiment qu'il est nécessaire de traiter la maladie précocement chez les enfants avec des traitements intenses en mesure de produire rapidement des bénéfices cliniques, telles que les anti-TNF α . Les cliniciens mentionnent que les bénéfices démontrés des anti-TNF α pour renverser le retard de croissance militent en faveur de leur utilisation en première intention, particulièrement considérant que l'inflammation intestinale chronique non maîtrisée et l'utilisation chronique des corticostéroïdes constituent des facteurs de risque de l'altération de la croissance chez les enfants.

Autant chez l'adulte que chez l'enfant, il est rapporté que le paradigme de traitement des maladies inflammatoires de l'intestin évolue rapidement, et que l'approche thérapeutique ascendante classique est progressivement remplacée par une approche thérapeutique descendante dans la pratique clinique. Les différentes parties prenantes soulignent d'ailleurs que plusieurs lignes directrices présentent des recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement et qu'elles s'accordent de plus en plus pour réserver les immunosuppresseurs en traitement combiné avec un médicament biologique plutôt qu'en monothérapie.

En résumé, il est rapporté que l'exigence d'un essai préalable avec les immunosuppresseurs avant l'accès aux médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin ne permet pas d'offrir des soins optimaux basés sur les meilleures pratiques cliniques. L'abolition de cette exigence serait souhaitée, particulièrement pour les patients présentant une maladie grave, et ce, afin d'éviter notamment la colectomie.

2.3.5.2 Consultation d'experts

La consultation d'experts réalisée par l'INESSS, a notamment permis de mieux comprendre la place des médicaments biologiques dans la prise en charge actuelle des maladies inflammatoires de l'intestin au Québec. En effet, malgré que le paiement des médicaments biologiques par le régime public requiert un traitement antérieur par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance lors d'un essai antérieur avec ces agents, ces experts rapportent que l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs est une pratique bien établie depuis de nombreuses années et largement soutenue par les programmes de soutien aux patients financés par les fabricants. Cette pratique repose sur le postulat d'une efficacité supérieure des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs et du besoin de traiter l'inflammation le plus efficacement et rapidement possible afin de prévenir les complications de la maladie menant à la chirurgie et à l'hospitalisation. Compte tenu des enjeux liés à l'évolution de la maladie et à la persistance d'une maladie active non convenablement traitée, les experts et expertes soulignent l'importance d'entamer un traitement de haute efficacité au moment opportun.

Les experts reconnaissent que l'efficacité comparative des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs est peu documentée dans la littérature. Ils soulignent également que les conditions d'utilisation des médicaments biologiques dans les études comparatives publiées ne sont pas représentatives de la pratique clinique actuelle, ce qui sous-estime leur efficacité. En effet, ils mentionnent qu'au moment de la publication des études comparatives SONIC et SUCCESS-UC, les bénéfices additionnels de l'optimisation des doses des médicaments biologiques n'étaient pas connus, alors que cette approche est actuellement fréquemment utilisée dans la pratique clinique au Québec. Malgré l'absence de données probantes robustes, les experts évoquent que l'expérience clinique acquise au cours des dernières années démontre indéniablement l'efficacité supérieure des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, particulièrement chez les personnes qui présentent des facteurs de mauvais pronostic ou une maladie plus grave. Les experts considèrent que l'essai préalable avec les immunosuppresseurs retarde l'utilisation des médicaments biologiques, ce qui expose les patients à des risques que leur maladie progresse. D'ailleurs, pour ces mêmes raisons, ils rapportent que certains GPC recommandent l'utilisation précoce des médicaments biologiques, avec ou sans immunosuppresseur concomitant, chez l'adulte et l'enfant.

Par ailleurs, les experts considèrent que l'utilisation des immunosuppresseurs en monothérapie n'est pas éthique, en raison de leur potentiel d'effets indésirables. Ils soulignent que leur efficacité pour induire une rémission clinique n'est probablement pas différente de celle du placebo, et que bien qu'ils puissent être utilisés comme stratégie d'épargne des corticostéroïdes ou pour maintenir une rémission clinique induite par les corticostéroïdes, leurs bénéfices sont contrebalancés par les effets indésirables qu'ils entraînent, notamment la pancréatite, les vomissements, la leucopénie grave, sans compter les risques importants de lymphomes, y compris le lymphome T hépatosplénique.

Les experts rapportent que l'abandon d'un traitement par immunosuppresseurs en raison des effets indésirables est très fréquent.

Les experts consultés estiment qu'une monothérapie par les immunosuppresseurs n'a plus sa place dans la prise en charge actuelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Compte tenu que les médicaments biologiques sont jugés non seulement plus efficaces que les immunosuppresseurs, mais également plus sécuritaires, l'utilisation des immunosuppresseurs devrait être évitée, à l'exception du traitement combiné avec les anti-TNF α , où les immunosuppresseurs permettent de réduire l'immunogénicité de ces derniers.

Les experts rapportent que les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont obsolètes depuis de nombreuses années. Ils estiment que les connaissances actuelles relatives aux médicaments biologiques sont suffisantes pour mener au retrait de l'exigence d'un essai préalable avec les immunosuppresseurs dans leur indication de paiement. Par ailleurs, ils mentionnent que l'exigence d'un essai préalable avec les corticostéroïdes dans les indications de paiement des médicaments biologiques représente un enjeu supplémentaire en pédiatrie, compte tenu que les corticostéroïdes peuvent nuire à la croissance des enfants. Considérant que les anti-TNF α ont démontré leur efficacité pour renverser le retard de croissance, ils préconisent l'utilisation précoce des anti-TNF α , avec ou sans corticostéroïde concomitant chez les enfants, plutôt qu'une approche séquentielle.

Puisque les cliniciens favorisent l'utilisation précoce des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs au Québec, l'accès à ces traitements est actuellement largement appuyé par les programmes de soutien des fabricants. Les experts consultés rapportent que les questionnements sur l'application de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments suscitent des préoccupations dans la communauté médicale. Cette inquiétude est particulièrement exprimée par les gastroentérologues, puisque l'accès aux médicaments biologiques par le biais des programmes de soutien des fabricants est jugé essentiel pour le traitement de leurs patients et patientes, à moins d'une modification des indications de paiement des médicaments biologiques par le régime public.

Avec la politique de transition vers les biosimilaires, les experts consultés anticipent que la sélection des biosimilaires s'effectuera notamment en fonction de la performance des programmes de soutien à fournir le médicament dans le contexte d'utilisation désiré. Ils rapportent toutefois que les programmes de soutien des biosimilaires ne sont, pour la plupart, pas prêts à appuyer cette transition, ce qui pourrait compromettre la qualité des soins offerts à la patientèle.

2.4 Dermatologie

Les présents travaux portent exclusivement sur le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave compte tenu des enjeux soulevés relativement à cette pathologie à l'égard de l'exigence de l'essai préalable de deux agents de rémission systémiques conventionnels pour le paiement des médicaments biologiques.

2.4.1 Mise en contexte

Le psoriasis en plaques est une maladie inflammatoire de la peau, caractérisée par l'apparition d'épaisses plaques de peau qui desquament et laissent des zones de peau rouge. La localisation des plaques varie d'une personne à l'autre, mais elles sont le plus souvent observées sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu. L'apparition de plaques sur la paume des mains, la plante des pieds ou les plis de la peau peut être douloureuse. Selon l'endroit où les plaques sont situées et leur étendue, le psoriasis peut être gênant et nuire à la vie sociale. Les stratégies de traitement du psoriasis en plaques modéré à grave incluent les agents de rémission systémiques conventionnels ainsi que les médicaments biologiques.

Actuellement, au Québec, huit médicaments biologiques figurent sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques : l'adalimumab, le brodalumab, l'étanercept, l'infliximab, l'ixékizumab, le risankizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab [RAMQ, 2021]. Mentionnons que le guselkumab et le certolizumab ont fait l'objet d'une recommandation conditionnelle de l'INESSS pour le traitement du psoriasis en plaques en février 2018 et en août 2020, respectivement, mais le ministre a sursis à sa décision d'inscription pour ces deux produits [INESSS, 2020b; INESSS, 2018].

Les agents de rémission systémiques conventionnels d'intérêt pour le psoriasis en plaques incluent le méthotrexate, la cyclosporine ainsi que l'acitrétine, lesquels figurent sur les listes du RGAM; aucune condition n'encadre leur paiement. Bien que l'acitrétine n'appartienne pas à la classe des immunosuppresseurs comme le méthotrexate et la cyclosporine, il est inclus dans les présents travaux puisqu'il constitue également un préalable de traitement du psoriasis en plaques pour le paiement des médicaments biologiques au Québec.

2.4.2 Indications des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques reconnues par Santé Canada

L'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}), le brodalumab (Siliq^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}, Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}), le guselkumab (Tremfya^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC}, Avsola^{MC}, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}), l'ixékizumab (Taltz^{MC}), le risankizumab (Skyrizi^{MC}), le sécukinumab (Cosentyx^{MC}) et l'ustékinumab (Stelara^{MC}) disposent tous d'une indication reconnue par Santé Canada pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave qui sont candidats à un traitement systémique [Corporation AbbVie, 2022; Janssen Inc., 2022; Novartis Pharma Canada, 2022; Samsung Bioepis, 2022;

Amgen Canada, 2021; Corporation AbbVie, 2021; Eli Lilly Canada, 2021; Immunex Corporation, 2021; Janssen Inc., 2021a; Janssen Inc., 2021b; Sandoz Canada, 2021a; Sandoz Canada, 2021b; Amgen Canada, 2020; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020; Merck Canada, 2020a; Merck Canada, 2020b; Pfizer Canada, 2020; Bausch Health, 2019; UCB Canada, 2019]. Par convention, les traitements systémiques (ou les traitements à action générale) incluent les agents de rémission systémiques conventionnels, tels que les rétinoïdes (acitrétine) et les immunosuppresseurs (méthotrexate et cyclosporine), de même que les médicaments biologiques. Ainsi, au niveau réglementaire, l'utilisation des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave ne requiert pas l'essai préalable d'un agent de rémission systémique conventionnel.

En résumé

- Selon les indications reconnues par Santé Canada, l'utilisation des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave ne requiert pas l'essai préalable d'un agent de rémission systémique conventionnel comme le méthotrexate, la cyclosporine ou l'acitrétine.

2.4.3 Condition de remboursement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques au Québec et dans les autres provinces canadiennes

Au Québec, tous les médicaments biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques disposent d'une indication de paiement commune. Cette dernière cible notamment les patients atteints d'un psoriasis en plaques grave, dont le traitement avec deux agents de rémission systémiques conventionnels, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins trois mois chacun, n'a pas permis de maîtrise optimale de la maladie. À moins d'intolérances ou de contre-indications graves, ces deux agents doivent être le méthotrexate, la cyclosporine ou l'acitrétine [RAMQ, 2021]. Notons qu'un élargissement des indications de paiement des médicaments biologiques à la population aux prises avec une maladie modérée à grave a été recommandé par l'INESSS en février 2020 à la condition d'une atténuation du fardeau économique, mais la décision du ministre à cet effet est en sursis.

Les conditions de paiement des divers médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques sont relativement uniformes dans une même province. Les exigences concernant les préalables de traitement pour l'autorisation du paiement des médicaments biologiques varient entre les provinces, mais dans tous les cas, une réponse insatisfaisante à au moins un agent de rémission systémique conventionnel est exigée, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication. En Alberta, en Saskatchewan, au Nouveau-Brunswick et à l'Île-du-Prince-Édouard, un essai préalable avec le méthotrexate ou avec la cyclosporine est exigé. En Colombie-Britannique, au Manitoba, en Nouvelle-Écosse et à Terre-Neuve-et-Labrador, un traitement antérieur

avec le méthotrexate et la cyclosporine est requis. En Ontario, les indications de paiement des médicaments biologiques sont similaires à celles du Québec, où une réponse insatisfaisante à deux agents de rémission parmi le méthotrexate, la cyclosporine et l'acitrétine est exigée. Notons que le paiement du brodalumab n'est pas autorisé en Colombie-Britannique et en Alberta, et qu'aucune province canadienne ne rembourse actuellement le certolizumab et le guselkumab pour le traitement du psoriasis en plaques.

En résumé

- Au Québec, les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques grave requièrent notamment un traitement préalable avec deux agents de rémission systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, la cyclosporine et l'acitrétine, à moins d'intolérances ou de contre-indications. Ces indications sont plus restrictives que celles reconnues par Santé Canada.
- Au Québec, les conditions de paiement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques sont globalement similaires à celles de la plupart des autres provinces canadiennes, où un essai préalable avec deux agents de rémission systémiques conventionnels est également requis. En Alberta, en Saskatchewan, au Nouveau-Brunswick et à l'Île-du-Prince-Édouard, un essai préalable avec un seul agent de rémission systémique conventionnel (méthotrexate ou cyclosporine) est toutefois exigé.
- Aucune province canadienne n'autorise actuellement le paiement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques sans l'essai préalable d'un immunosuppresseur, à moins d'intolérances ou de contre-indications.

2.4.4 Données issues de la recherche documentaire

Dans les présents travaux, la place des médicaments biologiques et des agents de rémission systémiques conventionnels dans le traitement a été évaluée à partir des recommandations de trois GPC de bonne qualité méthodologique, lesquelles sont notamment appuyées par les données d'efficacité et d'innocuité issues de revues exhaustives de la littérature. Il s'agit du guide de l'*European Centre for Guidelines Development / European Dermatology Forum* (EuroGuiDerm) [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020], de la British Association of Dermatologists (BAD) [Smith *et al.*, 2020] et du NICE [2017].

Les médicaments biologiques considérés pour le présent état des connaissances sont l'adalimumab, le brodalumab, le certolizumab, l'étanercept, le guselkumab, l'infliximab, l'ixékizumab, le risankizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab, alors que les agents de

rémission systémiques conventionnels retenus sont l'acitrétine, la cyclosporine et le méthotrexate.

Les travaux se concentrent sur la prise en charge des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

2.4.4.1 Place des médicaments biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques

Chez les patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré à grave et candidats à un traitement systémique, le moment approprié pour l'introduction des médicaments biologiques par rapport aux traitements systémiques conventionnels n'est pas bien établi, principalement en raison du manque d'étude de bonne qualité qui évaluent ce sujet. Plusieurs ECRA ont comparé l'efficacité des différents traitements systémiques (conventionnels et biologiques) à celle d'un placebo, mais très peu d'essais ont comparé directement ces agents entre eux, ce qui limite l'interprétation de leurs bénéfices relatifs. Certains GPC, dont celui de l'EuroGuiDerm, s'appuient sur les résultats d'une méta-analyse en réseau récente réalisée par le groupe Cochrane pour estimer l'efficacité différentielle des différents traitements systémiques [Sbidian *et al.*, 2020]. Celle-ci suggère que tous les traitements systémiques, conventionnels et biologiques, sont plus efficaces que le placebo pour atteindre une réduction d'au moins 90 % sur le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI90). L'analyse indirecte de l'efficacité des médicaments biologiques par rapport à celle des agents de rémission systémiques conventionnels pour l'atteinte du PASI90 propose que les anticorps dirigés contre l'interleukine-17 (anti-IL-17) [ixékizumab, sécukinumab, et brodalumab], les anticorps dirigés contre l'interleukine-23 (anti-IL-23) [guselkumab et risankizumab], l'infliximab et l'adalimumab soient plus efficaces que les agents de rémission systémiques conventionnels d'intérêt pour les présents travaux (acitrétine, méthotrexate, cyclosporine) pour atteindre le PASI90 [Sbidian *et al.*, 2020]. L'efficacité de l'ustékinumab semble similaire à celle de la cyclosporine, mais supérieure à celle du méthotrexate et de l'acitrétine, tandis que l'efficacité du certolizumab et de l'étanercept ne se distinguerait pas significativement de celle des agents de rémission systémiques conventionnels d'intérêt [Sbidian *et al.*, 2020]. Par ailleurs, dans la méta-analyse en réseau, aucune différence significative entre les interventions et le placebo n'a été observée quant à l'incidence des effets indésirables graves. Notons toutefois que les analyses portant sur les effets indésirables graves reposent sur un très faible nombre d'événements [Sbidian *et al.*, 2020].

La sélection d'un traitement systémique (biologique et conventionnel) s'appuie sur de nombreux facteurs, notamment l'efficacité, l'innocuité et les coûts des médicaments, la gravité et l'étendue de la maladie, les comorbidités et les répercussions de la maladie sur le fonctionnement des patients. Ainsi, selon le degré de valorisation de ces facteurs, les sociétés savantes ont émis une variété de recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques dans divers contextes et selon différentes séquences.

2.4.4.1.1 Utilisation des médicaments biologiques suivant l'échec d'un agent de rémission systémique conventionnel

Tous les GPC retenus dans les présents travaux fournissent des recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques suivant l'essai préalable d'un agent de rémission systémique conventionnel.

- Le groupe consensus de l'EuroGuiDerm recommande de débiter les médicaments biologiques suivant une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une contre-indication aux traitements systémiques conventionnels [recommandation forte] [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].
- Le NICE recommande d'offrir les médicaments biologiques aux patients candidats à un traitement systémique, aux prises avec une maladie grave et n'ayant pas répondu aux traitements systémiques conventionnels (p. ex., cyclosporine, méthotrexate et photothérapie / PUVA thérapie [photochimiothérapie combinant le psoralène et les rayons ultraviolets A]), à moins d'intolérances ou de contre-indications à ces traitements [recommandation forte] [NICE, 2017].
- La BAD recommande d'offrir les médicaments biologiques aux patients candidats à un traitement systémique seulement lorsque la maladie est grave, qu'elle nuit de façon importante au fonctionnement physique, psychologique ou social et qu'elle n'a pas répondu au méthotrexate et à la cyclosporine, à moins d'intolérances ou de contre-indications à ces traitements [recommandation forte] [Smith *et al.*, 2020]. Chez les patients atteints d'un psoriasis grave et aux prises également avec une arthrite psoriasique active ou un psoriasis persistant (qui rechute rapidement), le groupe consensus de la BAD suggère de considérer l'utilisation des médicaments biologiques plus précocement dans la séquence de traitement (p. ex., suivant un échec, une intolérance ou une contre-indication au méthotrexate seulement) [recommandation faible] [Smith *et al.*, 2020].

2.4.4.1.2 Utilisation des médicaments biologiques en première intention de traitement

Parmi les GPC retenus, seul celui d'EuroGuiDerm présente une recommandation concernant l'utilisation des médicaments biologiques avant les traitements systémiques conventionnels.

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques grave et chez qui une réponse satisfaisante avec les traitements systémiques conventionnels ne peut être anticipée, le groupe consensus de l'EuroGuiDerm suggère l'introduction en première intention d'un médicament biologique disposant d'une indication en première intention, selon l'EMA (adalimumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab, tildrakizumab) [recommandation faible] [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. Notons qu'en Europe, contrairement au Canada, l'éta nercept, l'infliximab et l'ustékinumab sont autorisés pour le traitement du psoriasis en plaques uniquement chez les patients ayant présenté un échec, une intolérance ou une contre-indication aux autres approches systémiques, y compris la cyclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie. Cette recommandation prend en considération le fait que les médicaments biologiques

ayant une indication en première intention de traitement selon l'EMA ont une efficacité supérieure. Le groupe consensus mentionne avoir également considéré les coûts élevés des médicaments biologiques, lesquels sont jugés être une barrière à leur utilisation dans la population générale [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].

En résumé

- Le moment approprié pour l'introduction des médicaments biologiques par rapport aux traitements systémiques conventionnels dans le traitement du psoriasis en plaques n'est pas bien établi, principalement en raison du manque d'études de bonne qualité.
- Les trois guides de pratique clinique (GPC) retenus fournissent des recommandations concernant l'utilisation des médicaments biologiques suivant l'essai préalable des traitements systémiques conventionnels.
- Parmi les GPC retenus, seul celui de l'EuroGuiDerm recommande l'utilisation de certains médicaments biologiques avant les traitements systémiques conventionnels. Celle-ci cible les patients atteints d'une forme grave de la maladie et chez qui une réponse satisfaisante avec les agents systémiques conventionnels ne peut être anticipée [recommandation faible].
- Très peu d'essais ont comparé directement les médicaments biologiques et les traitements systémiques conventionnels, ce qui limite l'interprétation de leurs bénéfices relatifs. Certains GPC s'appuient sur les résultats d'une méta-analyse en réseau récente réalisée par le groupe Cochrane pour estimer l'efficacité différentielle des différents traitements systémiques. Cette méta-analyse rapporte que la plupart des médicaments biologiques serait plus efficaces que les agents de rémission systémiques conventionnels d'intérêt (acitrétine, méthotrexate, cyclosporine) pour atteindre le PASI90.

2.4.4.2 Principales considérations relatives à l'innocuité des médicaments biologiques issues des guides de pratique clinique retenus

Compte tenu que les données comparatives entre les agents de rémission systémiques conventionnels et biologiques sont très limitées, le GPC de l'EuroGuiDerm met l'accent sur les données d'innocuité des différents médicaments afin d'éclairer la sélection du traitement le plus approprié à la situation de chaque patient [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. Les éléments d'innocuité suivant ont été relevés.

Anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab)

Les données actuelles indiquent globalement que les profils d'innocuité des inhibiteurs du TNF α sont comparables. Le survol des effets indésirables importants montre que les réactions au site d'injection et les infections sont les événements les plus fréquemment rapportés avec ces agents. La survenue de cancers, particulièrement de lymphomes, associés aux anti-TNF α est rare. Néanmoins, une attention particulière doit être portée à l'incidence de cancers cutanés non mélaniques compte tenu du risque plus élevé de ce type de cancer chez les patients atteints de psoriasis.

Anti-IL-17 (brodalumab, ixékizumab, sécukinumab)

Les données actuelles suggèrent un profil d'innocuité similaire entre les antagonistes de l'IL-17. De façon générale, les effets indésirables les plus communs avec ces agents incluent les réactions au site d'injection, dont l'érythème et la douleur, et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart des cas d'infection rapportés dans les essais cliniques étaient légers ou modérés, ont répondu aux traitements standards et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les infections graves, les candidoses et les neutropénies sont considérées comme des effets indésirables d'intérêt avec cette classe de médicaments. Notons que les infections fongiques rapportées, telle que la candidose, sont principalement reliées au mécanisme d'action des anti-IL-17 et que l'incidence de neutropénie est rare.

Anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab)

Globalement, dans les essais cliniques sur le psoriasis, le guselkumab a été bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures et, moins fréquemment, la gastro-entérite, l'herpès, la céphalée, la diarrhée, l'urticaire et l'arthralgie. Moins de 1 % des injections ont entraîné une réaction au site d'injection.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec le risankizumab sont les infections des voies respiratoires supérieures, y compris la rhinopharyngite, la rhinite, la pharyngite, la sinusite et l'amygdalite. Les réactions au site d'injection observées comprennent l'érythème, la douleur, le prurit, l'enflure, l'hématome et l'hémorragie.

Ustékinumab

Des essais comparatifs par placebo chez des sujets atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique ont démontré une incidence similaire d'infections, y compris des infections graves, entre les patients traités par l'ustékinumab et ceux sous placebo, sans relation entre l'incidence des infections et la dose d'ustékinumab reçue.

En résumé

- Dans le but d'éclairer une sélection de traitements optimale et adaptée à chaque patient, l'EuroGuiDerm met en lumière le profil d'innocuité des différents médicaments biologiques dans son guide pratique. Il y est mentionné que :
 - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les anti-TNF α sont les réactions au site d'injection et les infections des voies respiratoires supérieures. La survenue de cancers, particulièrement de lymphomes, est rare.
 - Les infections graves, les candidoses et les neutropénies sont considérées comme des effets indésirables d'intérêt avec les anti-IL-17.
 - Les infections des voies respiratoires supérieures comptent parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les anti-IL-23.
 - Dans les essais cliniques, l'incidence d'infections avec l'ustékinumab et le placebo était similaire.

2.4.4.3 Place des traitements systémiques conventionnels dans le traitement du psoriasis en plaques

2.4.4.3.1 Utilisation des agents de rémission systémiques conventionnels pour l'induction de la rémission

Pour la plupart des patients nécessitant un traitement systémique, le groupe consensus de l'EuroGuiDerm recommande d'introduire un agent de rémission systémique conventionnel comme traitement de première intention [recommandation forte] [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. Cette recommandation repose notamment sur les résultats d'une méta-analyse en réseau réalisé par le groupe Cochrane suggérant que les agents de rémission systémiques conventionnels sont tous plus efficaces que le placebo [Sbidian *et al.*, 2020]. Notons qu'aucune des études incluses dans l'analyse ne compare directement l'efficacité de la cyclosporine et de l'acitrétine par rapport au placebo, tandis que trois ECRA comparent directement le méthotrexate au placebo. Par ailleurs, les résultats de la méta-analyse en réseau suggèrent que les agents de rémission systémiques conventionnels ne produisent pas significativement plus d'effets indésirables graves que le placebo. Toutefois, les analyses portant sur les effets indésirables graves reposent sur un très faible nombre d'événements. Lors de la formulation de la recommandation, le groupe consensus a également considéré les coûts élevés des médicaments biologiques, lesquels sont jugés être une barrière à leur utilisation [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].

De façon similaire, le NICE suggère d'offrir un traitement systémique non biologique aux personnes atteintes de psoriasis lorsque la maladie ne peut être maîtrisée au moyen des médicaments topiques et qu'elle nuit significativement à leur bien-être physique, psychique ou social [recommandation forte] [NICE, 2017]. Le NICE recommande le méthotrexate comme traitement systémique de premier choix, excepté dans certaines circonstances particulières où la cyclosporine est recommandée en première intention [recommandation forte] [NICE, 2017]. Il précise que la différence des coûts et l'incertitude quant à l'efficacité différentielle entre les immunosuppresseurs, de même que les risques de complications graves associées à l'utilisation à long terme de la cyclosporine, constituent des arguments favorisant l'utilisation du méthotrexate dans la majorité des cas. Toutefois, pour les personnes qui nécessitent une maîtrise rapide ou à court terme de la maladie, qui souffrent de psoriasis palmoplantaire ou qui souhaitent concevoir (hommes et femmes) et pour lesquelles un traitement systémique est inévitable, le NICE recommande l'utilisation de la cyclosporine en première intention de traitement [recommandation forte] [NICE, 2017]. Il mentionne également de considérer l'échange entre le méthotrexate et la cyclosporine lorsqu'une réponse à l'un de ces agents est inadéquate. Le NICE suggère de considérer l'utilisation de l'acitrétine seulement dans des cas exceptionnels chez les jeunes adultes ayant expérimenté un échec du traitement par le méthotrexate et la cyclosporine (ou qui ne peuvent recevoir ces traitements) ou sont aux prises avec un psoriasis pustuleux.

Le GPC de la BAD s'intéresse uniquement à l'utilisation des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques. Toutefois, en recommandant les médicaments biologiques lors d'une intolérance ou d'une contre-indication au méthotrexate et à la cyclosporine ou lors d'un échec du traitement, la recommandation d'utiliser ces agents systémiques conventionnels en première intention pour les patients candidats à un traitement systémique est implicite [Smith *et al.*, 2020].

En résumé

- Les trois guides de pratique clinique retenus recommandent l'utilisation des agents de rémission systémiques conventionnels en première intention de traitement pour les personnes atteintes de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.
- Les données d'efficacité soutenant l'utilisation des agents de rémission systémiques conventionnels en première intention de traitement sont limitées. Néanmoins, une méta-analyse en réseau réalisée par le groupe Cochrane suggère qu'ils sont tous plus efficaces que le placebo pour induire une rémission.
- Le coût inférieur des traitements systémiques conventionnels par rapport à celui des médicaments biologiques favorise leur utilisation en première intention de traitement.

2.4.4.4 Principales considérations relatives à l'innocuité des agents de rémission systémiques conventionnels issues des guides de pratique clinique retenus

Parmi les GPC retenus, ceux du NICE et de l'EuroGuiDerm présentent les principales considérations d'innocuité des agents de rémission systémiques conventionnels.

Méthotrexate

Le guide de l'EuroGuiDerm rapporte que la myélosuppression et l'hépatotoxicité sont les effets indésirables les plus importants associés à l'utilisation du méthotrexate [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. Le groupe consensus mentionne que la consommation d'alcool, l'obésité, l'hépatite et le diabète augmentent les risques d'hépatotoxicité. Par ailleurs, il précise l'importance d'informer les patients des symptômes précoces associés à la pancytopenie afin de détecter rapidement la myélosuppression, laquelle est la principale cause de décès associé à l'utilisation du méthotrexate [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].

Le guide du NICE mentionne également que le méthotrexate peut causer une hausse cliniquement significative des transaminases et qu'un traitement prolongé pourrait être associé à une fibrose hépatique [NICE, 2017]. Il précise que les risques d'obtenir un résultat de test de fonction hépatique anormal et de cesser le médicament sont plus élevés dans les études où la dose initiale de méthotrexate est égale ou supérieure à 15 mg par semaine (sans acide folique) par rapport à celles où la dose initiale varie entre 2,5 mg et 10 mg par semaine, pour être augmentée graduellement par la suite.

Le méthotrexate est notamment contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez les personnes atteintes d'infections graves, d'une maladie hépatique grave et d'un dysfonctionnement de la moelle osseuse [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].

Cyclosporine

Le guide de l'EuroGuiDerm rapporte que la néphrotoxicité constitue l'effet indésirable le plus cliniquement significatif associé à l'utilisation à long terme de la cyclosporine [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. Les effets indésirables signalés avec le traitement à court terme par la cyclosporine sont généralement réversibles suivant l'arrêt du traitement. Toutefois, la toxicité rénale associée à l'utilisation jusqu'à 2 ans de la cyclosporine peut être irréversible. Le groupe consensus mentionne également que, tout comme les autres immunosuppresseurs, l'utilisation de la cyclosporine est associée à une augmentation du risque d'infections, de maladies lymphoprolifératives et d'autres tumeurs malignes, particulièrement des cancers cutanés [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020]. L'incidence de cancers semble principalement dépendre de l'ampleur et de la durée de l'immunosuppression, ainsi que des médicaments précédents ou concomitants, tels que la photochimiothérapie ou le méthotrexate.

Le groupe consensus du NICE mentionne que l'usage continu de la cyclosporine pendant une période d'un an est cliniquement approprié [NICE, 2017]. Toutefois, à partir de 18 mois de traitement continu, les taux de néphrotoxicité observés sont jugés inacceptables par le groupe d'experts. Par conséquent, le NICE considère qu'un

traitement continu par la cyclosporine de plus d'un an ne peut être recommandé de façon routinière, sauf pour les personnes qui ne peuvent utiliser d'autres options de traitement et qui souffrent d'une maladie instable ou grave. Pour la majorité des personnes atteintes de psoriasis, il juge que la cyclosporine devrait être cessée après une année ou autour d'un an de traitement, avec des reprises possibles en cas de rechute [NICE, 2017].

Le groupe consensus précise que, pour les personnes dont la maladie rechute rapidement, des options de traitement de remplacement devraient être considérées en raison de la nature chronique de la maladie et des données probantes démontrant que l'administration répétée de cyclosporine écourte les délais pour la survenue d'une augmentation significative de la créatinine [NICE, 2017].

La cyclosporine est notamment contre-indiquée chez les personnes qui ont une fonction rénale altérée, une hypertension artérielle inadéquatement maîtrisée et une maladie infectieuse grave [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020].

Acitrétine

Le NICE rapporte que l'acitrétine est associée à une toxicité muco-cutanée (chéilite) survenant chez la majorité des personnes traitées [NICE, 2017]. Les effets indésirables d'intérêt avec cet agent incluent l'hyperlipidémie et l'hépatotoxicité [NICE, 2017]. Les guides de l'EuroGuiDermat du NICE mentionnent une possibilité de perte de cheveux avec l'acitrétine, bien que les résultats soient conflictuels [Nast *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2020; NICE, 2017]. Par ailleurs, compte tenu de ses effets hautement tératogènes, son utilisation chez les femmes en âge de procréer est contre-indiquée. Le traitement doit être interrompu trois ans avant la conception [NICE, 2017].

En résumé

- Les guides de pratique clinique (GPC) font état de l'hépatotoxicité et de la myélosuppression, associées à l'utilisation du méthotrexate, ce qui requiert une analyse de l'équilibre entre les bénéfices et les risques avant son usage.
- Les GPC rapportent que la néphrotoxicité constitue l'effet indésirable le plus cliniquement significatif associé à l'utilisation à long terme de la cyclosporine. Pour cette raison, le NICE estime que le traitement par la cyclosporine devrait être cessé après environ un an, avec des reprises possibles en cas de rechute.
- Les GPC rapportent que l'acitrétine est notamment associée à une toxicité muco-cutanée chez la majorité des patients, et à un risque d'hépatotoxicité et de dyslipidémie. De plus, ses effets hautement tératogènes limitent son utilisation chez les femmes en âge de procréer.

2.4.5 Savoirs expérientiels concernant la place des médicaments biologiques et des agents de rémission systémiques conventionnels dans le traitement

2.4.5.1 Communications reçues

Dans une communication envoyée à l'INESSS, l'Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec (AMSDQ) soulève une préoccupation concernant la désuétude des conditions de paiement des médicaments biologiques au Québec pour le traitement du psoriasis en plaques. Elle évoque que l'exigence d'un essai préalable de trois mois avec la cyclosporine dans les indications de paiement des médicaments biologiques semble aller à l'encontre des bonnes pratiques médicales, en raison des risques importants d'infection, de néphrotoxicité et d'hypertension artérielle associés à son utilisation. Compte tenu des effets indésirables à moyen terme, l'Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec (AMSDQ) souligne qu'il n'est pas recommandé en pratique de poursuivre un traitement par la cyclosporine au-delà d'un an chez les patients atteints de psoriasis. Avec l'évolution rapide de la science, l'association suggère de réviser régulièrement les conditions de paiement des médicaments biologiques, afin qu'elles correspondent aux pratiques médicales actuelles.

Les communications reçues des fabricants de médicaments biologiques ou biosimilaires font notamment état de la toxicité des agents de rémission systémiques conventionnels, rendant leur utilisation inappropriée pour certains patients. Il est avancé que les médicaments biologiques ou biosimilaires constituent des options de traitement de première intention du psoriasis en plaques modéré à grave en raison de leur profil d'innocuité plus favorable par rapport à celui des agents de rémission systémiques conventionnels. L'efficacité supérieure des médicaments biologiques par rapport aux agents systémiques non conventionnels est également suggérée et appuyée par des données issues d'études cliniques, d'études en contexte de vie réelle et de méta-analyses en réseau [Owczarek *et al.*, 2021; Armstrong *et al.*, 2020; Huang et Tsai, 2019; Jabbar-Lopez *et al.*, 2017; Saurat *et al.*, 2008]. Par ailleurs, il est évoqué que parmi les options de traitements appropriées, il convient de choisir celle que le patient est le plus susceptible d'utiliser sans interruption et à long terme. À cet égard, il est rapporté qu'une étude rétrospective menée chez 5 440 Canadiens atteints de psoriasis suggère que les taux de persistance à long terme sont plus importants chez les sujets traités par des médicaments biologiques que chez ceux recevant un traitement systémique conventionnel par voie orale [Shear *et al.*, 2015].

L'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) mentionne que le maintien des conditions actuelles de paiement des médicaments biologiques ou biosimilaires enlève de la flexibilité aux cliniciens pour offrir des soins optimaux basés sur les meilleures preuves cliniques. L'Alliance canadienne des patients en dermatologie estime qu'il est essentiel que le gouvernement du Québec intègre de la flexibilité dans son programme public de paiement des médicaments, afin que les patients en dermatologie puissent bénéficier d'un plan de traitement adapté à leurs besoins personnels.

2.4.5.2 Consultation d'experts

La consultation d'experts réalisée par l'INESSS, a permis de mieux documenter les enjeux associés au préalable de traitement dans les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques. Les experts mentionnent qu'aucun algorithme ne guide la sélection d'un médicament biologique; le choix du traitement est effectué en fonction de la préférence et de l'expérience du clinicien ainsi que des contre-indications reliées aux antécédents personnels des patients. Ainsi, ils estiment que dans certaines situations, les indications de paiement des médicaments biologiques ne leur permettent pas d'offrir d'options thérapeutiques appropriées à la condition des personnes atteintes. Bien que les agents de rémission systémiques conventionnels puissent apporter des bénéfices, l'introduction précoce des médicaments biologiques pourrait être privilégiée dans plusieurs cas. Les principaux éléments soulevés par ces experts concernant l'utilisation des agents de rémission systémiques conventionnels sont les suivants :

- Bien que la cyclosporine présente une certaine efficacité, elle ne constitue pas une stratégie de traitement à moyen ou à long terme pour une maladie chronique comme le psoriasis en plaques. Compte tenu de son profil d'innocuité caractérisé par la néphrotoxicité, l'hypertension artérielle et les infections, les lignes directrices canadiennes recommandent de limiter son utilisation à un maximum d'un an. Ainsi, le traitement par la cyclosporine ne peut être une solution de rechange à moyen ou à long terme, ce qui rend ce passage obligé inutile et expose les patients à des toxicités potentielles.
- Dans la plupart des cas, l'acitrétine ne représente pas une option de traitement appropriée. Compte tenu de ses propriétés hautement tératogènes, particulièrement lorsqu'elle est combinée à une consommation d'alcool, l'acitrétine est notamment contre-indiquée chez les femmes fertiles, à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace au moins 4 semaines avant le traitement et qu'elle se poursuive pendant au moins 3 ans après la fin de la prise du médicament. De plus, son efficacité est jugée limitée pour le traitement du psoriasis modéré à grave. Les cliniciens estiment qu'il y aurait une niche pour cet agent chez les hommes atteints d'un psoriasis modéré qui ne veulent pas être immunosupprimés. L'acitrétine ne présente pas d'enjeu grave de santé à long terme, mais les intolérances à court terme, notamment la xérose, sécheresse de la muqueuse nasale et de la muqueuse buccale, les démangeaisons et les brûlures de la peau, entraînent souvent son arrêt.
- Le méthotrexate est jugé une option de traitement appropriée dans la majorité des cas. Il s'agit du seul agent de rémission systémique conventionnel disposant d'une réelle place dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Toutefois, puisqu'il ne convient pas à tous les patients, il serait préférable que son usage ne soit pas une exigence, ou à tout le moins, que les contre-indications soient clarifiées dans les indications de paiement.

Les experts soulignent l'importance d'offrir un traitement approprié à la condition des patients. Ils concluent en mentionnant que la stratégie progressive de traitement débutant par les agents de rémission systémiques conventionnels contrôle les coûts, mais augmente le nombre de visites en clinique, de déplacements, d'appels et d'analyses de laboratoire.

Dans la prise en charge du psoriasis en plaques, les experts rapportent une très faible utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des agents de rémission systémiques conventionnels par le biais des programmes de soutien des fabricants. La séquence de traitement avec les médicaments biologiques est actuellement guidée par leurs indications de paiement.

Enfin, les experts consultés expriment certaines préoccupations concernant la politique de transition vers les biosimilaires. Ils mentionnent notamment l'absence de critères objectifs sur lesquels se baser pour la sélection d'un biosimilaire parmi les nombreuses options disponibles.

DISCUSSION

Les présents travaux ont pour objectif d'éclairer le MSSS quant au bien-fondé scientifique et clinique d'utiliser les médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs, pratique bien établie en gastroentérologie depuis quelques années au Québec. Il a été demandé de considérer si cette pratique est appuyée par la littérature scientifique dans les domaines de la gastroentérologie et de la dermatologie.

Compte tenu de l'ampleur de la littérature concernant l'utilisation des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis, les données probantes pertinentes pouvant appuyer le positionnement de ces traitements dans l'approche thérapeutique ont été ciblées à partir des GPC internationaux de bonne qualité méthodologique. Cette méthodologie permet une évaluation rapide du niveau de preuve soutenant divers positionnements des médicaments biologiques et des immunosuppresseurs puisque les recommandations émises par les sociétés savantes à ce sujet reposent notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité issues de revues exhaustives de la littérature.

Maladies inflammatoires de l'intestin

La prise en charge des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin vise le soulagement rapide des symptômes ainsi que la maîtrise de la maladie à long terme afin d'éviter les complications, l'hospitalisation et le recours à la colectomie. L'approche traditionnelle de traitement pour la maladie d'intensité modérée à grave consiste en l'utilisation des corticostéroïdes pour atteindre rapidement une rémission clinique et d'un traitement par les immunosuppresseurs, ce dernier pouvant être administré simultanément ou non avec les corticostéroïdes, pour maintenir la rémission. Selon les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin par le RGAM du Québec, cette médication est actuellement uniquement autorisée suivant l'essai préalable d'un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérances ou de contre-indications. L'évaluation de la pertinence de l'introduction des médicaments biologiques avant celle des immunosuppresseurs est un exercice complexe puisque la sélection d'un traitement dépend de nombreux facteurs dont l'efficacité et l'innocuité des médicaments, mais également de la gravité de la maladie, de la réponse aux traitements antérieurs, des caractéristiques individuelles des patients, de leurs préférences, des comorbidités, du risque de progression de la maladie et des coûts. Ainsi, la décision d'offrir ou non un agent biologique en première intention, suivant un traitement par les corticostéroïdes ou un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs relève d'un jugement subjectif, selon le degré de valorisation de ces divers facteurs.

La plupart des études d'homologation des médicaments biologiques ont été menées chez une population ayant déjà été traitée par une médication conventionnelle, y compris le 5-ASA et (ou) les corticostéroïdes et (ou) les immunosuppresseurs. Compte tenu que ces études ne différencient pas toujours clairement les sous-groupes de patients ayant

reçu des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs, et que la plupart inclut les deux populations, elles renseignent peu sur la séquence de traitement à privilégier par rapport aux immunosuppresseurs. Par ailleurs, très peu d'études cliniques à répartition aléatoire ont comparé de façon directe l'efficacité des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs, et celles répertoriées, soit l'étude SONIC sur la maladie de Crohn et l'étude UC-SUCCESS portant sur colite ulcéreuse, sont jugées non représentatives de la pratique clinique actuelle par la communauté médicale puisque les doses de médicaments biologiques n'y ont pas été optimisées.

Quelques études menées chez des sujets atteints d'une maladie de Crohn ont comparé la stratégie de traitement ascendante classique qui débute par les corticostéroïdes par rapport à celle descendante qui commence par les médicaments biologiques. Ces dernières ont montré des résultats discordants sur l'atteinte de la rémission sans corticostéroïdes, mais ont mis en lumière le besoin d'évaluer plus rigoureusement les bénéfices potentiels de la stratégie de traitement descendante. Bien que le niveau de preuve soutenant l'utilisation des médicaments biologiques en première intention soit globalement faible, les GPC retenus indiquent un intérêt grandissant dans la communauté médicale pour cette approche, autant chez l'adulte que chez l'enfant. L'exposé justificatif soutenant l'approche descendante repose sur le postulat que cette stratégie induise plus rapidement une rémission complète accompagnée d'une guérison de la muqueuse intestinale, ce qui réduirait les risques de complications, d'hospitalisation et de colectomie.

Les recommandations des sociétés savantes concernant le positionnement des immunosuppresseurs dans le traitement reposent sur des niveaux de preuve variant de faible à modéré. Parmi les obstacles à l'utilisation des thiopurines pour l'induction de la rémission figure leur délai d'action important et le fait que leur supériorité par rapport au placebo n'a pas été démontrée dans ce contexte. Bien que les thiopurines puissent constituer une option de traitement acceptable dans certains cas pour le maintien de la rémission, les risques associés de maladies lymphoprolifératives, dont le lymphome T hépatosplénique, soulèvent des préoccupations dans la communauté médicale. Quant au méthotrexate, le faible nombre d'essais comparatifs par placebo disponibles, les effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, de même que les nombreuses contre-indications constituent des éléments pouvant limiter son utilisation en pratique clinique.

Dans le contexte actuel où l'établissement de la place des médicaments biologiques par rapport aux immunosuppresseurs dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin ne peut être appuyé par des données robustes, la perspective des cliniciens ajoute une dimension importante à l'évaluation. Les experts cliniciens consultés par l'INESSS évoquent que l'expérience clinique acquise au cours des dernières années avec les médicaments biologiques, notamment avec l'optimisation des doses, démontre indéniablement leur efficacité supérieure par rapport aux immunosuppresseurs pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, particulièrement chez les patients qui présentent des facteurs de mauvais pronostic ou une maladie plus grave. Par ailleurs, ils soutiennent que l'innocuité des médicaments biologiques est globalement plus favorable que celle des immunosuppresseurs. Considérant la disponibilité d'autres

options plus efficaces et plus sécuritaires, les experts consultés estiment que les immunosuppresseurs n'ont pratiquement plus leur place en monothérapie pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

Lors de l'instauration des indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, l'exigence d'un essai préalable par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs avait pour objectif d'assurer un usage responsable de ces agents coûteux et considérait que le moment approprié pour leur introduction n'était pas bien documenté dans la littérature scientifique. Malgré les indications de paiement en place, l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs (avec l'optimisation des doses et la combinaison avec les immunosuppresseurs) est, depuis quelques années, une pratique largement soutenue par les programmes de soutien aux patients des fabricants. Cette expérience avec les médicaments biologiques a entraîné un changement de paradigme dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Le retrait du préalable de traitement par les immunosuppresseurs dans les indications de paiement des médicaments biologiques entraînerait des coûts supplémentaires dans le régime public compte tenu qu'une partie significative du fardeau économique associé à l'utilisation précoce des médicaments biologiques est actuellement assumée par les fabricants. L'application de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments aux médicaments biologiques / biosimilaires, tout en maintenant leurs indications actuelles de paiement, pourrait avoir des répercussions importantes sur la pratique déjà bien établie. Selon les cliniciens, cela priverait de nombreux patients d'une approche thérapeutique plus efficace, plus sécuritaire, procurant un soulagement plus rapide des symptômes et favorisant une meilleure qualité de vie dans un contexte de maladies chroniques.

Psoriasis

Aucun algorithme de traitement bien établi n'encadre la prise en charge des personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à grave. Au Québec, la séquence de traitement est dirigée par le cadre de remboursement des médicaments biologiques, lequel requiert l'essai préalable de deux agents de rémission systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, la cyclosporine et l'acitrétine, à moins de contre-indications. Ainsi, la sélection des médicaments s'effectue principalement en fonction des contre-indications reliées aux antécédents personnels des patients et de l'expérience du clinicien. L'objectif de traitement est d'éliminer, ou du moins de réduire les plaques de psoriasis afin d'améliorer la qualité de vie ainsi que le fonctionnement physique, psychologique et social des personnes atteintes.

Compte tenu que très peu d'études ont comparé de façon directe les médicaments biologiques et les agents de rémission systémiques conventionnels, l'évaluation de l'efficacité différentielle de ces agents pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave relève principalement de comparaisons indirectes, ce qui en limite l'interprétation. Les résultats d'une méta-analyse en réseau réalisée par le groupe Cochrane suggèrent néanmoins que la plupart des médicaments biologiques sont significativement plus efficaces que le méthotrexate, la cyclosporine et l'acitrétine pour

atteindre le PASI90, bien que l'ampleur des intervalles de confiance illustre une incertitude certaine quant à l'ampleur du gain pour plusieurs comparaisons.

Les cliniciens mentionnent que les préalables de traitement dans les indications de paiement des médicaments biologiques pourraient forcer le choix d'options thérapeutiques souvent inappropriées aux patients. En effet, compte tenu qu'il n'est pas recommandé en pratique d'utiliser la cyclosporine de façon continue au-delà d'un an en raison des risques de néphrotoxicité, l'exigence d'un essai par la cyclosporine pour le paiement des médicaments biologiques est jugée inutile; son emploi retarde l'introduction des agents biologiques et expose les patients à des toxicités potentielles. Quant à l'acitrétine, il est rapporté qu'en plus de son efficacité limitée pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, les intolérances à court terme, notamment la xérose, les démangeaisons et les brûlures de la peau, entraînent souvent son arrêt. Les cliniciens mentionnent que seul le méthotrexate dispose d'une réelle place dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Toutefois, puisqu'il ne convient pas à tous les patients, les cliniciens estiment qu'il serait préférable que son utilisation ne soit pas une exigence ou que les contre-indications soient clarifiées dans les indications de paiement afin de mieux orienter les situations dans lesquelles son usage serait approprié. Bien que les délais engendrés par l'essai préalable de deux agents de rémission systémiques conventionnels n'influencent pas le pronostic vital des personnes atteintes, ils jugent important d'adapter le traitement à la condition particulière de ces dernières afin de réduire les plaques de psoriasis tout en limitant la survenue d'effets indésirables.

Lors de l'instauration des indications des paiements des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques, l'exigence de l'essai préalable de deux agents de rémission systémiques conventionnels avait essentiellement pour objectif d'assurer un usage responsable de ces agents coûteux. L'exigence d'un traitement antérieur par au moins un agent de rémission systémique conventionnel est présente dans toutes les provinces canadiennes. Les cliniciens soulèvent que la stratégie de traitement ascendante débutant par les agents de rémission systémiques conventionnels contrôle les coûts, mais augmente toutefois le nombre de visites en clinique, d'appels et d'analyses de laboratoire. Le retrait des préalables de traitement pour le paiement des médicaments biologiques pour le psoriasis en plaques pourrait entraîner des coûts supplémentaires dans le régime public compte tenu qu'il est anticipé qu'une grande proportion de patients et de patientes recevrait d'emblée un médicament biologique. Étant donné que l'utilisation des médicaments biologiques avant l'essai préalable des agents de rémission systémiques conventionnels par le biais des programmes de soutien aux patients serait une pratique peu fréquente pour le psoriasis, l'application de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments aux médicaments biologiques / biosimilaires, tout en maintenant leurs indications de paiement actuelles, aurait des répercussions limitées sur la pratique clinique actuelle.

CONCLUSION

Le moment optimal pour introduire des médicaments biologiques dans le traitement n'a pas été évalué dans des études de bonne qualité. Néanmoins, selon les données disponibles et le degré de valorisation de plusieurs autres facteurs, y compris les risques de complications, la gravité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les coûts, les sociétés savantes ont émis des recommandations concernant diverses séquences de traitement avec les médicaments biologiques, autant avant que suivant un traitement par les immunosuppresseurs. La validité de l'utilisation des médicaments biologiques sans l'essai préalable des immunosuppresseurs a été établie par l'expérience clinique, principalement en gastroentérologie. Selon l'expérience en pratique clinique des gastroentérologues consultés, les médicaments biologiques sont plus efficaces et mieux tolérés que les immunosuppresseurs. Dans ce contexte, ils estiment que l'utilisation des immunosuppresseurs devrait être évitée. Par ailleurs, il y a un intérêt grandissant dans la communauté médicale pour l'utilisation des médicaments biologiques en première intention pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, autant chez l'adulte que chez l'enfant, bien que des données probantes de bonne qualité ne soient pas disponibles pour soutenir cette pratique. Les cliniciens estiment que l'exigence d'un traitement antérieur par les immunosuppresseurs dans les indications de paiement des médicaments biologiques devrait être retirée, principalement puisque les immunosuppresseurs retardent la guérison et exposent les patients à des risques de toxicité non négligeables. Bien que la situation soit quelque peu différente en dermatologie, les cliniciens consultés appuient également le retrait de cette exigence pour le psoriasis en plaques.

L'impact économique du retrait du préalable de traitement par les immunosuppresseurs dans les indications de paiement des médicaments biologiques en gastroentérologie et en dermatologie n'a pu être évalué dans les présents travaux en l'absence de données. Or, cela se traduirait inévitablement par une augmentation importante des coûts, dont les montants devraient idéalement être comparés aux coûts des complications et autres conséquences qui pourraient être évitées, sans compter qu'actuellement, une grande partie de ces coûts est assumée par les fabricants eux-mêmes à travers les programmes de soutien aux patients.

RÉFÉRENCES

- Amgen Canada. Monographie de produit : AMGEVITA^{MD} (adalimumab injection). Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063771.PDF.
- Amgen Canada. Monographie de produit : AVSOLA^{MD} (Infliximab pour injection). Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057098.PDF.
- Ariyaratnam J et Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(2):163-9.
- Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: A meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(3):258-69.
- Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):833-8.
- Bausch Health. Monographie de produit : SILIQ^{MC} (Injection de brodalumab). Laval, Qc : Bausch Health, Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052702.PDF.
- BGP Pharma. Monographie de produit : HULIO® (Adalimumab injectable). Etobicoke, ON : BGP Pharma ULC; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059221.PDF.
- Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-97.e10.
- Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD000545.
- Chaparro M, Ordas I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(7):1404-10.
- Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: Comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(8):1289-97.
- Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, Griffiths AM. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1177-86.
- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66(5):839-51.

- Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease – A SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):734-46.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
- Corporation AbbVie. Monographie avec renseignements destinés aux patients : Skirizi® (risankizumab injectable). Saint-Laurent, Qc : Corporation AbbVie; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065293.PDF.
- Corporation AbbVie. Monographie avec renseignements destinés aux patients : Humira® (adalimumab injectable). Saint-Laurent, Qc : Corporation AbbVie; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061691.PDF.
- D'Haens G, Reinisch W, Panaccione R, Satsangi J, Petersson J, Bereswill M, et al. Lymphoma risk and overall safety profile of adalimumab in patients with Crohn's disease with up to 6 years of follow-up in the PYRAMID registry. *Am J Gastroenterol* 2018;113(6):872-82.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-7.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111(8):1147-55.
- Eli Lilly Canada. Monographie : TALTZ® (ixékizumab). Toronto, ON : Eli Lilly Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061682.PDF.
- Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(3):453-60.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946-60.
- Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, Terdiman JP. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-508.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-61.
- Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644-59.

- Fresenius Kabi Canada. Monographie de produit : Idacio^{MD} (Adalimumab injectable). Toronto, ON : Fresenius Kabi Canada Ltée; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059156.PDF.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):23-32.
- Harrison MB et van den Hoek J, pour le Canadian Guideline Adaptation Study Group. CAN-IMPLEMENT©: A guideline adaptation and implementation planning resource. Kingston, ON : Queen's University School of Nursing et Canadian Partnership Against Cancer; 20102. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20180627054715/http://www.cancerview.ca/treatmentandsupport/grcmain/grcgdguidelineadaptation/>.
- Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148(2):344-54.e5.
- Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Long-term outcome of early combined immunosuppression versus conventional management in newly diagnosed Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(5):517-24.
- Huang YW et Tsai TF. Remission duration and long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis treated by biologics or tofacitinib in controlled clinical trials: A 15-year single-center experience. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019;9(3):553-69.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863-73.
- Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365-74.e2.
- Immunex Corporation. Monographie de produit : ENBREL^{MD} (étanercept). Thousand Oaks, CA : Immunex Corporation; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061222.PDF.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stelara^{MC} – Colite ulcéreuse. Avis transmis à la ministre en avril 2020. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2020/Stelara_2020_04.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cimzia^{MC} – Psoriasis en plaques. Avis transmis au ministre en août 2020. Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Cimzia_2020_08.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tremfya^{MC} – Psoriasis en plaques. Avis transmis au ministre en février 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2018/Tremfya_2018_02.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stelara^{MC} – Maladie de Crohn. [Avis transmis au ministre]. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Stelara_2017_10.pdf.
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2017;137(8):1646-54.
- Janssen Inc. Monographie de produit : TREMFYA® (injection de guselkumab). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065660.PDF.
- Janssen Inc. Monographie de produit : REMICADE® (Infliximab pour injection). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063449.PDF.
- Janssen Inc. Monographie de produit : STELARA® (injection d'ustekinumab). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063189.PDF.
- Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825-34.
- Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155(2):337-46.e10.
- Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):36-41.e1.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318(17):1679-86.

- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: Results from the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2014;109(2):212-23.
- Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):320-48.
- Marshall JK, Otley AR, Afif W, Bernstein CN, Hookey L, Leontiadis G, et al. Canadian Association of Gastroenterology position statement regarding the use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(7):371-2.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(11):1227-33.
- Merck Canada. Monographie de produit : HADLIMA® (Injection d'adalimumab). Kirkland, Qc : Merck Canada Inc.; 2020a. Disponible à : https://www.merck.ca/static/pdf/HADLIMA-PM_F.pdf.
- Merck Canada. Monographie de produit : RENFLEXIS^{MC} (Infliximab pour injection). Kirkland, Qc : Merck Canada Inc.; 2020b. Disponible à : https://www.merck.ca/static/pdf/RENFLEXIS-PM_F.pdf.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: Specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(2):281-317.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: Treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(11):2461-98.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ulcerative colitis: Management. NICE guideline [NG130]. Londres, Angleterre : NICE; 2019a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crohn's disease: Management. NICE guideline [NG129]. Londres, Angleterre : NICE; 2019b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: Assessment and management. Clinical guideline [CG153]. Londres, Angleterre : NICE; 2017. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>.
- Novartis Pharma Canada. Monographie de produit : COSENTYX^{MD} (sécukinumab). Dorval, Qc : Novartis Pharma Canada inc.; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065409.PDF.
- Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(4):941-9.

- Owczarek W, Dzik M, Narbutt J, Walecka I, Kowalczyk M. Real-world evidence on time to relapse of plaque psoriasis after discontinuation of biologic treatment in Poland. *Dermatol Ther* 2021;34(5):e15052.
- Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(3):e1-e34.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(2):392-400.e3.
- Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD006884.
- Pfizer Canada. Monographie avec renseignements destinés aux patients : INFLECTRA^{MD} (infliximab pour injection). Kirkland, Qc : Pfizer Canada SRI; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057502.PDF.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (15 décembre 2021). Québec, Qc : RAMQ; 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste_med_2021-12-15_fr.pdf.
- Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: A randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):388-94.
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(3):433-42.
- Samsung Bioepis. Monographie de produit : Brenzys® (Injection d'étanercept). Incheon, Corée du Sud : Samsung Bioepis Co.; 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065300.PDF.
- Sandoz Canada. Monographie de produit : Hyrimoz® (Adalimumab). Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063133.PDF.
- Sandoz Canada. Monographie de produit : Erelzi® (Étanercept). Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064459.PDF.
- Santé Canada. IMURAN (azathioprine) ou PURINETHOL (mercaptopurine) - Association avec un type de cancer du sang - le lymphome T hépatosplénique - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Rappels et avis de sécurité. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38691a-fra.php/>.

- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66.
- Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD011535.
- Scherkenbach LA et Stumpf JL. Methotrexate for the management of Crohn's disease in children. *Ann Pharmacother* 2016;50(1):60-9.
- Shear N, Dobson-Belaire. W, Tey G, Reidel K, Liu FF, Khan Z. Psoriasis treatment progression and biologic utilization: A Canadian retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5 Suppl 1):AB246 [abstract].
- Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2512-56.e9.
- Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-96.e17.
- Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: A rapid update. *Br J Dermatol* 2020;183(4):628-37.
- Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: Malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(2):119-30.
- Takeda Canada. Monographie de produit : ENTYVIO® (Vedolizumab). Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059213.PDF.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4-22.
- UCB Canada. Monographie de produit : CIMZIA® (certolizumab pegol injection). Oakville, ON : UCB Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054169.PDF.
- Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):412-24.
- Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(2):383-91.

Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):593-9.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

