

AVIS AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN JANVIER 2021

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
6 janvier 2021**

Avis transmis au ministre le 6 janvier 2021

TABLE DES MATIÈRES

AMGEVITA ^{MC}	4
<i>TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE</i>	
COMPLEAT ^{MC} 1.5 ET COMPLEAT ^{MC} 1.5 PÉDIATRIQUE	23
<i>FORMULES NUTRITIVES</i>	
HULIO ^{MC}	33
<i>TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE</i>	
HYRIMOZ ^{MC}	52
<i>TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA COLITE ULCÉREUSE ET DU PSORIASIS EN PLAQUES</i>	
IDACIO ^{MC}	64
<i>TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA COLITE ULCÉREUSE ET DU PSORIASIS EN PLAQUES</i>	
PRALUENT ^{MC} ET REPATHA ^{MC}	76
<i>HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE</i>	
<i>REPATHA^{MC} (INDICATION DE PAIEMENT POUR LE TRAITEMENT DE L'HFHO)</i>	
SUVEXX ^{MC}	85
<i>MIGRAINE</i>	

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 6 janvier 2021

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^r Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, diététique et neurologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

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

AMGEVITA^{MC}

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Amgevita

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneurs : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec condition

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Amgevita^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues

- ♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

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

pour la polyarthrite rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
 - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
 - et

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

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours, active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

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

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Amgevita^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ce qui prévient la réponse inflammatoire. L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, sous certaines conditions, pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis en plaques. Il n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision ([INESSS 2016](#)). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}, Erelzi^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC}) et le tocilizumab (Actemra^{MC}). Amgevita^{MC} est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications qu'Humira^{MC}. Le fabricant demande qu'il soit inscrit selon les mêmes indications de paiement en vigueur pour Humira^{MC} ainsi que pour l'AJIp. Il s'agit de la première évaluation d'Amgevita^{MC} par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Hulio^{MC}, Hyrimoz^{MC} et Idacio^{MC}), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Amgevita^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Amgevita^{MC} est donc reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'AJIp.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira^{MC} pour le traitement de l'AJIp déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans ([INESSS 2013](#)), puis chez ceux de 2 à 4 ans ([INESSS 2016](#)).

Les résultats d'études publiées depuis la réalisation de ces évaluations montrent par ailleurs que l'efficacité de l'adalimumab et son profil d'innocuité sont semblables à ceux des autres médicaments biologiques (abatacept, éta nercept, infliximab et tocilizumab) faisant partie de l'arsenal thérapeutique pour traiter l'AJIp (Cabrera 2020, Diener 2019, Doeleman 2019, Horneff 2016) et que les bénéfices qu'il procure se maintiennent à long terme (Lovell 2020). Cela corrobore l'avis des experts consultés qui, bien que décrivant des spécificités propres à chaque agent, reconnaissent que l'adalimumab présente une

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

efficacité semblable à celle des autres traitements. Les données récentes disponibles appuient ainsi la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

De plus, un dosage simplifié en fonction du poids est maintenant recommandé pour l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants d'un poids corporel entre 10 et 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus. Ce changement de dosage, autrefois ajusté à la surface corporelle, est basé sur les résultats d'une phase d'extension de l'étude DE038 du produit de référence ([AbbVie 2019](#)). Par ailleurs, la pertinence du format de 0,4 ml d'Amgevita^{MC} est à souligner, puisqu'il permet le traitement des enfants de moins de 30 kg atteints d'AJIp.

Besoin de santé

On dispose actuellement de quatre agents biologiques pour le traitement de l'AJIp, soit l'abatacept, l'éta nercept, l'infliximab et le tocilizumab. Seul l'éta nercept, autre agent ciblant le TNF α , est administré par voie sous-cutanée, les trois autres traitements étant administrés par voie intraveineuse pour cette indication. L'adalimumab est donc une option thérapeutique additionnelle administrée par voie sous-cutanée, dont la fréquence d'administration toutes les deux semaines diffère de celle de l'éta nercept, qui est administré chaque semaine. Il est aussi à noter que seuls l'adalimumab et le tocilizumab ont l'indication de Santé Canada pour la population des enfants de 2 à 4 ans. Ainsi, l'adalimumab est le premier traitement administré par voie sous-cutanée pour le traitement de l'AJIp chez les très jeunes enfants.

Perspective du clinicien

Une lettre de représentants de Crohn et Colite Canada, de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, de la Canadian Paediatric Society et du Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network et plusieurs pédiatres a été reçue. Dans celle-ci, le caractère indispensable de l'accès aux formulations d'adalimumab exemptes de citrate a été souligné pour la population pédiatrique, en raison de l'influence importante de la douleur liée à l'injection et de sa perception par les parents sur l'observance thérapeutique. Les experts consultés ont également indiqué que les formulations sans citrate devraient être privilégiées chez les enfants.

Des pharmaciens exerçant tant en milieu communautaire qu'hospitalier ont également été consultés. Selon eux, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira^{MC} sur le marché nécessitera une analyse au cas par cas pour choisir le plus adapté au patient.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Amgevita^{MC} aux teneurs de 20 et 40 mg est de ■ et ■ \$, respectivement. À teneur équivalente (40 mg), il correspond à environ ■ % du prix d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Humira^{MC} (714 \$).

Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse et psoriasis en plaques

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Amgevita^{MC} à Humira^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Amgevita^{MC} a un coût de traitement annuel moyen inférieur à

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

celui d'Humira^{MC} pour le traitement de ces six indications actuellement remboursées (■ \$ comparativement à ■ \$).

L'INESSS est en accord avec cette approche et ces conclusions, puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, il appert qu'Amgevita^{MC} a un coût de traitement inférieur d'environ ■ % à celui d'Humira^{MC}.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant pour cette indication précise. Elle a pour objectif de mettre en parallèle les paramètres cliniques et économiques pertinents entre Amgevita^{MC} et ses comparateurs, ces derniers étant l'abatcept, l'infliximab, l'étanercept et le tocilizumab. Selon le fabricant, Amgevita^{MC} a un coût de traitement généralement ■ que ses comparateurs et son administration par voie sous-cutanée serait avantageuse par rapport à ses comparateurs s'administrant par voie intraveineuse.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de l'analyse est adéquate. Toutefois, de récentes données comparant l'adalimumab aux autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'AJIp suggèrent plutôt une efficacité et une innocuité globalement similaires. Partant de cette prémisse, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'Institut.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Amgevita^{MC} aux autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (INESSS)

Médicament	Coût annuel moyen en fonction du poids ^a				Parts de marché ^b
	20 kg	36 kg ^c	50 kg	76 kg	
Amgevita ^{MC} SC ^d	██████ \$	██████ \$	██████ \$	██████ \$	s. o.
SCÉNARIO A (COMPARATEUR PRINCIPALEMENT AFFECTÉ PAR L'INSCRIPTION D'AMGEVITA ^{MC})					
Étanercept SC ^e	10 099 \$	20 077 \$	20 077 \$	13 160 \$	s. o.
SCÉNARIO B (TOUS LES AGENTS BIOLOGIQUES INDICUÉS POUR L'AJIP)					
Coût moyen pondéré	8 016 \$	11 936 \$	15 846 \$	15 593 \$	s. o.
Abatacept IV ^f	6 734 \$	13 341 \$	13 341 \$	19 955 \$	14 %
Infliximab IV ^g	7 412 \$	7 412 \$	14 755 \$	14 755 \$	19 %
Étanercept SC ^e	10 099 \$	20 077 \$	20 077 \$	13 160 \$	38 %
Tocilizumab IV ^h	6 323 \$	10 045 \$	12 276 \$	17 238 \$	29 %

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; IV : Intraveineux; SC : Sous-cutané; s. o. : Sans objet.

- Coût annuel moyen calculé sur un horizon temporel de deux ans. Il tient compte des posologies recommandées pour un patient dont le poids varie de 20 à 76 kg et inclut le coût d'acquisition des médicaments, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien. Par ailleurs, les pertes en médicaments sont considérées, le cas échéant.
- Les parts de marché ont été calculées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} octobre 2019 au 30 septembre 2020.
- Ce poids est calculé en fonction de l'âge moyen des patients atteints d'AJIP, observé dans l'étude de Lovell (2020), et de la courbe de croissance qui y est associée.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 20 mg toutes les 2 semaines chez les enfants d'un poids de moins de 30 kg et de 40 mg chez ceux d'un poids de 30 kg ou plus.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 0,8 mg/kg d'étanercept toutes les semaines chez les enfants d'un poids de moins de 63 kg et de 50 mg chez les personnes d'un poids de 63 kg ou plus.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 10 mg/kg d'abatacept toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les 4 semaines.
- Coût de traitement calculé selon la posologie prévue dans l'indication reconnue pour le paiement, à savoir 3 mg/kg toutes les 8 semaines. En présence d'une réponse insatisfaisante, la dose peut être haussée à 5 mg/kg à partir de la 3^e dose ou dès la semaine 14.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration toutes les 4 semaines de 10 mg/kg chez les enfants d'un poids de moins de 30 kg et de 8 mg/kg chez ceux d'un poids de 30 kg ou plus.

Ainsi, selon les analyses effectuées par l'INESSS, son coût de traitement annuel moyen est ██████ à celui de l'étanercept pour la majorité des poids (Scénario A), à l'exception de celui dans lequel un poids de 76 kg est retenu. L'étanercept est une option de traitement de la même classe thérapeutique et qui s'administre également par voie sous-cutanée. Elle est considérée comme la plus susceptible d'être affectée par l'inscription d'Amgevita^{MC}. Selon l'autre scénario retenu par l'INESSS (Scénario B), le coût de traitement par Amgevita^{MC} est ██████ au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Amgevita^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats d'études d'équivalence réalisées chez des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à sévère (Papp 2017) ou de polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère (Cohen 2019) ne montrent aucune

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

différence cliniquement significative en ce qui a trait à l'efficacité, à l'innocuité et à l'immunogénicité, entre les patients ayant reçu Humira^{MC}, Amgevita^{MC} et ceux ayant effectué un transfert de traitement entre le produit de référence et le biosimilaire (switch).

La formulation d'Amgevita^{MC} ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique qui peuvent causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019) et pourrait affecter l'observance thérapeutique, particulièrement chez une clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Par ailleurs, il est à noter que, contrairement à celui d'Humira^{MC}, le capuchon de l'aiguille (seringue et stylo) d'Amgevita^{MC} contient un dérivé du latex (caoutchouc naturel sec).

Par ailleurs, de l'avis des pharmaciens consultés, le recours à un nombre restreint de biosimilaires est souhaitable afin de minimiser les risques d'erreurs et de faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex) de ces premiers biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse et psoriasis en plaques

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription d'Amgevita^{MC} pour ces six indications remboursées. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA^{MC}, lesquelles permettent d'estimer le nombre de patients admissibles à Amgevita^{MC}, ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs à l'adalimumab	Patients naïfs à l'adalimumab
Proportion de patients naïfs à l'adalimumab	■ %	s. o.
Nombre total d'ordonnances standardisées projetées d'Humira ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■	8 215, 17 758 et 24 476 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Amgevita ^{MC}	■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Humira ^{MC}	Humira ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance ^b		
Humira ^{MC}	■ \$	1 477 \$
Amgevita ^{MC}	■ \$	■ \$

s. o. : Sans objet.

- a Le nombre total d'ordonnances pour les patients naïfs à l'adalimumab, standardisées à 28 jours, est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement des patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance au traitement.
- b Coût pour un format de deux seringues préremplies représentant une ordonnance en maintien de traitement. Pour le fabricant, il inclut également la marge bénéficiaire du grossiste, alors que pour l'INESSS, il considère de plus celui des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, des économies sur 3 ans de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ, dans l'hypothèse selon laquelle ■ ordonnances standardisées de 30 jours d'Amgevita^{MC} seraient remboursées au cours de ces années pour ces indications.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a estimé le nombre d'ordonnances standardisées de 28 jours sur 3 ans ainsi que la persistance au traitement à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces deux modifications ont globalement pour effet d'augmenter le nombre d'ordonnances et, ainsi, les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Amgevita^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances ^b	8 215	17 758	24 476	50 449 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^e			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^f			■ \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total d'ordonnances par indication de paiement est réparti comme suit : polyarthrite rhumatoïde (38 %), arthrite psoriasique (7 %), spondylarthrite ankylosante (13 %), maladie de Crohn (29 %), colite ulcéreuse (6 %) et psoriasis en plaques (7 %).
- c Ce nombre correspond à 100 898 seringues préremplies ou stylos d'Amgevita^{MC} à la teneur de 40 mg.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées pour Amgevita^{MC} (6 661, 13 319 et 18 357 sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées pour Amgevita^{MC} (10 268, 22 197 et 30 594 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Amgevita^{MC} pour le traitement de ces indications. Ces dernières reposent sur l'hypothèse selon laquelle l'équivalent de 50 449 ordonnances standardisées serait remboursé au cours de ces années.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Une analyse supplémentaire est également soumise par le fabricant. Cette dernière vise à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription d'Amgevita^{MC} pour le traitement de l'AJIp. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'enfants au Québec (an 1)	1 559 231	s. o.
Prévalence de l'AJIp	0,006 %	s. o.
Proportion de patients atteints d'AJIp traités par un produit biologique	■ %	s. o.
Taux de couverture du RPAM	■ %	s. o.
Nombre annuel de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel total d'ordonnances standardisées d'éтанercept pour le traitement de l'AJIp (sur 3 ans)	s. o.	108, 242 et 319 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Amgevita ^{MC}	■, ■ et ■ %	25, 35 et 45 %
Provenance des parts de marché	Abatacept, étanercept, infliximab et tocilizumab	Étanercept
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût ^b	Annuel	Par ordonnance
Abatacept	■ \$	s. o.
Étanercept	\$	777, 1 012 et 1 544 \$ ^c
Infliximab	\$	s. o.
Tocilizumab	\$	s. o.
Amgevita ^{MC}	\$	■ et ■ \$ ^d

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

- Le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours pour les patients naïfs à l'éтанercept est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement des patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance au traitement.
- Le coût annuel en maintien de traitement est présenté par le fabricant, alors que le coût par ordonnance est présenté par l'INESSS. Ces coûts sont estimés en fonction d'un poids de ■ kg pour le fabricant et de 36 kg pour l'INESSS et incluent les services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.
- En considérant les pertes en médicament, pour une ordonnance standardisée de 28 jours, 1 fiole est nécessaire pour les patients d'un poids de moins de 31 kg (777 \$) et 2 fioles sont nécessaires pour les patients d'un poids de 31 kg à moins de 63 kg (1 544 \$). Pour ceux d'un poids de 63 kg ou plus, une dose fixe de 50 mg par semaine est considérée (1 012 \$).
- Ces coûts considèrent respectivement que 20 mg d'adalimumab sont administrés toutes les 2 semaines chez les patients de moins de 30 kg et que 40 mg d'adalimumab sont administrés chez ceux pesant 30 kg et plus.

Selon le fabricant, des économies sur trois ans de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ suivant l'inscription d'Amgevita^{MC}, dans l'hypothèse selon laquelle ■ patients seraient traités au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble d'hypothèses et celle ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la provenance des parts de marché. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle elles proviendraient en majeure partie du tocilizumab, de l'abatacept et de l'infliximab, notamment en raison de la voie d'administration d'Amgevita^{MC}, jugée avantageuse par rapport à ses comparateurs. Selon l'INESSS, Amgevita^{MC} représente plutôt une option thérapeutique additionnelle ciblant le TNFα administrée par voie sous-cutanée. Ainsi, il

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

estime que les parts de marché proviendront de ce marché sous-cutané bien établi, à savoir de l'étanercept. De plus, selon les experts consultés, puisqu'Amgevita^{MC} est administré à une fréquence moindre que l'étanercept, il est plausible que sa prescription soit privilégiée par rapport à l'étanercept. Ainsi, les parts de marché ont été ajustées à la hausse et un scénario dans lequel elles seraient supérieures à celles projetées de l'étanercept est exploré en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Amgevita^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances	27	85	144	256 ^c
IMPACT NET^{a,d}				
RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			■ \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			■ \$

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un poids moyen de 36 kg des enfants de moins de 63 kg traités.

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

c Ce nombre correspond à 512 seringues préremplies ou stylos d'Amgevita^{MC} à la teneur de 40 mg.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre attendu d'ordonnances standardisées pour Amgevita^{MC} (27, 85 et 144 sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un poids moyen de 29 kg des enfants de moins de 63 kg traités et d'une prise de parts de marché augmentée pour Amgevita^{MC} (35, 45 et 55 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de ■ \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Amgevita^{MC} pour le traitement de l'AJIp. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 256 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Amgevita^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Amgevita^{MC} représenterait une option de traitement pour administration sous-cutanée additionnelle à la fréquence d'administration moindre que celle de l'étanercept. L'absence de citrate de sodium et d'acide citrique pourrait contribuer à favoriser l'observance thérapeutique dans la population pédiatrique.
- Pour des bénéfices de santé jugés comparables, le coût de traitement par Amgevita^{MC} est inférieur à celui du traitement par Humira^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques. Pour l'AJIp (indication représentant environ 1 % de son marché potentiel), son coût est ■ chez les adultes d'un poids de 76 kg. Globalement, cette option est jugée efficiente.
- Des économies de ■ \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde,

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

de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques, économies desquelles sont [REDACTED] des coûts de [REDACTED] \$ pour le remboursement de l'indication de l'AJIp.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation de modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Humira^{MC} ([INESSS 2020](#)). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, à certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement d'Amgevita^{MC} devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :
 - ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou

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

- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

- Advenant cette précédente modification de l'indication reconnue d'Humira^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques et, par ricochet, de celle du biosimilaire Amgevita^{MC}, les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.
- D'autres biosimilaires d'adalimumab sont en processus d'évaluation par l'INESSS. L'impact budgétaire net associé à l'inscription d'Amgevita^{MC} ne s'ajoute pas à celui estimé pour ces biosimilaires, puisqu'ils visent la même population de patients.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll.** Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol*. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, et coll.** An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):84.
- **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, et coll.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2226-36.
- **Corporation AbbVie** – Monographie Humira (2019). disponible à:
https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf
- **Diener C, Horneff G.** Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Aug;18(8):719-32.
- **Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF.** Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1839-49.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Horneff G, Klein A, Klotsche J, et coll.** Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 24;18(1):272.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira^{MC}– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2013:
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira^{MC}– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc INESSS; 2020:

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

- https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf
- **Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et coll.** Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2): e001208.
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et coll.** Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1093-102.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (janvier 2021)

Marque de commerce	Humira ^{MC}		Amgevita ^{MC}		Hulio ^{MC}		Hyrimoz ^{MC}		Idacio ^{MC}	
Fabricant	AbbVie		Amgen		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml										
Présentation (marque de commerce)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate)	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready)	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓				✓			
Formulation ^a										
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique	
Indications de paiement évaluées										
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC,SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex ^b										
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non	
Prix unitaire										
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$		■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	s. o.	485,00 \$
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec problèmes de douleur et d'inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

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

COMPLEAT^{MC} 1.5 ET COMPLEAT^{MC} 1.5 PÉDIATRIQUE

Formules nutritives

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Compleat 1.5

Dénomination commune : Formule nutritive – polymérique avec résidus (intolérance ou allergie)

Fabricant : Nestlé H.S.

Forme : Liquide

Teneur : 250 ml

Marque de commerce : Compleat 1.5 Pédiatrique

Dénomination commune : Formule nutritive – polymérique avec résidus (intolérance ou allergie)

Fabricant : Nestlé H.S.

Forme : Liquide

Teneur : 250 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire les formules nutritives Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sur la *Liste des médicaments*, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ Chez les personnes ayant une intolérance sérieuse ou une allergie aux protéines de lait ou de soya présentes dans les formules nutritives polymériques avec résidus inscrites sur la *Liste des médicaments* et répondant à au moins un des critères suivants :
 - pour l'alimentation entérale.
 - pour l'alimentation orale totale chez les personnes nécessitant des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption.
 - pour les enfants souffrant de malnutrition, de malabsorption ou de retard staturopondéral liés à une condition médicale.
 - pour les personnes souffrant de fibrose kystique.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sont des formules nutritives polymériques avec résidus à haute densité calorique, contenant 1,5 kilocalories par millilitre (kcal/ml). Ces préparations hypercaloriques, prêtes à servir, contiennent des ingrédients issus des fruits et légumes et leur source protéique est uniquement végétale (protéines de pois hydrolysées). Comme toute formule hypercalorique, elles sont notamment destinées aux personnes dont l'apport en liquides doit être restreint, qui doivent être alimentées par sonde ou par voie orale et qui peuvent bénéficier d'une augmentation de la densité protéique et calorique. La formule nutritive Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique est spécialement conçue pour les enfants âgés de 1 à 13 ans. Aucun des allergènes alimentaires prioritaires déterminés par Santé Canada (arachides, blé et triticales, crustacés et mollusques, lait, moutarde, noix, œufs, poissons, sésame, soya) n'y est présent. Parmi les formules polymériques avec résidus, des formules nutritives normocaloriques (1 à 1,2 Cal/ml), telles que Compleat^{MC} et Compleat^{MC} Pédiatrique, sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*. Des formules nutritives hypercaloriques (1,5 Cal/ml) figurent aussi sur cette liste, soit Isosources^{MC} Fibres 1.5, Jevity^{MC} 1.5 Cal, Pediasure^{MC} Plus avec fibres et Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1.5. Il s'agit de la première évaluation de Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des formules nutritives hypercaloriques remboursées, soit Isosource^{MC} Fibres 1.5, Jevity^{MC} 1.5 Cal, Pediasure^{MC} Plus avec fibres et Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1.5, a déjà été reconnue. Les apports nutritionnels et caloriques de Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sont conformes à ceux recommandés par Santé Canada. L'INESSS note quelques différences en ce qui a trait aux macronutriments et micronutriments, différences toutefois jugées négligeables et sans effet cliniquement significatif.

Il est important de souligner que, contrairement à Compleat^{MC} 1.5 ou Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique, les autres formules hypercaloriques remboursées contiennent des protéines animales ainsi que certains allergènes alimentaires prioritaires déterminés par Santé Canada, notamment des protéines de lait et de soya.

Il est à noter que l'osmolarité des formules nutritives Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique, soit 720 mOsm/kg d'eau, est jugée élevée, par les experts consultés, par rapport à celle du sang (285 mOsm/kg d'eau) ainsi que comparativement à Jevity^{MC} 1.5 Cal, Isosource^{MC} Fibres 1.5, Pediasure^{MC} Plus avec fibres et Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1.5 (525, 400, 387 ou 405 mOsm/kg d'eau, respectivement). Cette hyperosmolarité pourrait diminuer la tolérabilité de ces formules en augmentant le risque de diarrhée hyperosmotique.

Besoin de santé

Il existe plusieurs formules nutritives polymériques avec résidus à haute densité calorique inscrites sur la *Liste des médicaments* du régime général. Le besoin de santé est comblé auprès de la majorité des personnes nécessitant ce type de formules. Toutefois, certaines peuvent présenter une intolérance sérieuse ou une allergie alimentaire aux ingrédients contenus dans les formules remboursées, notamment aux protéines de lait ou de soya. Ainsi, les formules Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique

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

comblent un besoin de santé pour cette population spécifiquement. Cette particularité est jugée importante par l'INESSS.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique, en lui accordant, pour certains patients, un avantage par rapport aux autres formules nutritives polymériques avec résidus à haute densité calorique inscrites sur la *Liste des médicaments*. En effet, celles-ci représenteraient l'option à privilégier pour les personnes présentant une intolérance sérieuse ou une allergie alimentaire aux protéines de lait et au soya contenus dans les formules inscrites.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un format de 250 ml (375 kcal) de Compleat^{MC} 1.5 est de 2,69 \$. Son coût par kcal (0,0072 \$) est plus élevé que celui de ses comparateurs Isosource^{MC} Fibres 1.5 (0,0047 \$) et Jevity^{MC} 1.5 Cal (0,0067 \$).

Le prix de vente garanti d'un format de 250 ml (375 kcal) de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique est quant à lui de 3,68 \$. Son coût par kcal (0,0098 \$) est plus élevé que celui de ses comparateurs Pediasure^{MC} Plus avec fibres (0,0067 \$) et Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1,5 (0,0061 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une comparaison des coûts des différentes formules nutritives ayant la même dénomination commune (formule nutritive – polymérique avec résidus). Toutefois, selon lui, Compleat^{MC} et Compleat^{MC} Pédiatrique sont respectivement les meilleurs comparateurs de Compleat^{MC} 1.5 et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique, car ils se rapprochent plus les uns des autres relativement à leur composition à base de vrais aliments. En outre, il estime que pour 1 500 kcal, les coûts de Compleat^{MC} 1.5 (■ \$) et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique (■ \$) avoisinent respectivement ceux de Compleat^{MC} (■ \$) et de Compleat^{MC} Pédiatrique (■ \$).

Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires des formules nutritives polymériques avec résidus, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Il considère toutefois que toutes les formules avec résidus à haute densité calorique, contenant 1,5 kcal/ml, constituent les meilleurs comparateurs, selon qu'elles sont pédiatriques ou non.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Compleat^{MC} 1.5 aux formules nutritives Isosource^{MC} Fibres 1.5 et Jevity^{MC} 1.5 Cal (INESSS)

Formules nutritives	Coût par ordonnance ^a	Part de marché ^b
Compleat ^{MC} 1.5	181 \$	
Coût d'acquisition	161 \$	s. o.
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	20 \$	
Coût moyen pondéré des comparateurs	134 \$	100 %
Coût d'acquisition pondéré	117 \$	
Isosource ^{MC} Fibres 1.5 (250 ml)	105 \$	26 %
Isosource ^{MC} Fibres 1.5 (1 500 ml)	105 \$	46 %
Jevity ^{MC} 1.5 Cal (235 ou 237 ml)	150 \$	6 %
Jevity ^{MC} 1.5 Cal (1 000 ml)	150 \$	1 %
Jevity ^{MC} 1.5 Cal (1 500 ml)	150 \$	21 %
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	17 \$	

s. o. : Sans objet.

a Ces coûts sont calculés en tenant compte d'une moyenne de 22 381 kcal par ordonnance, laquelle est pour une durée moyenne de 12 jours. Ces données proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020.

b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique aux formules nutritives Pediasure^{MC} Plus avec fibres et Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1,5 (INESSS)

Formules nutritives	Coût par ordonnance ^a	Part de marché ^b
Compleat ^{MC} Pédiatrique 1.5	201 \$	
Coût d'acquisition	180 \$	s. o.
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	21 \$	
Coût moyen pondéré des comparateurs	133 \$	
Coût d'acquisition pondéré	116 \$	
Pediasure ^{MC} Plus avec fibres	122 \$	41 %
Resource ^{MC} Essentiels Jeunesse 1,5	112 \$	59 %
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	17 \$	

s. o. : Sans objet.

a Ces coûts sont calculés en tenant compte d'une moyenne de 18 360 kcal par ordonnance, laquelle est pour une durée moyenne de 14 jours. Ces données proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020.

b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020.

Il en ressort que les coûts de traitement par ordonnance de Compleat^{MC} 1.5 (181 \$) et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique (201 \$) sont respectivement supérieurs à ceux des autres formules nutritives-polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml (134 \$) et à ceux des pédiatriques (133 \$).

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

Au cours de son évaluation, l'INESSS a proposé à l'entreprise Nestlé H.S., fabricant de Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique, de réduire les prix de ses formules afin que leur coût corresponde aux coûts pondérés par kcal de leurs comparateurs. Ce dernier a décliné l'offre.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

En termes d'apports caloriques, les formules nutritives Compleat^{MC} 1.5 et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sont comparables aux formules nutritives polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml, ce qui répond aux mêmes besoins énergétiques. Toutefois, compte tenu de leur coût plus élevé, mais aussi de leur avantage pour les personnes présentant des allergies alimentaires ou des intolérances sérieuses, l'INESSS estime que le remboursement de ces formules pourrait être circonscrit à cette population susceptible d'en tirer davantage de bienfaits.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement des formules nutritives polymériques avec résidus Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique. Elle repose principalement sur les montants remboursés par la RAMQ en 2019 pour les formules nutritives. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Compleat^{MC} 1.5

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances standardisées de formules nutritives polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml (sur 3 ans) ^a	s. o.	9 004, 9 084 et 9 164 ^b
Proportion des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses	s. o.	4 % ^c
Nombre total d'ordonnances pour les patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (sur 3 ans)	s. o.	360, 363 et 367
Montant remboursé par la RAMQ pour Compleat ^{MC} en 2019 ^d	\$	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Compleat ^{MC} 1.5 (sur 3 ans)	, et %	100 %
Provenance des parts de marché	Compleat ^{MC}	Usage de formules non remboursées ^e
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Apport énergétique moyen par ordonnance	s. o.	22 381 kcal
Coût moyen par apport de 1 kcal de Compleat ^{MC} 1.5 Compleat ^{MC}	\$ \$	0,0081 \$ ^f s. o.
Coût moyen de traitement par ordonnance de Compleat ^{MC} 1.5	s. o.	181 \$ ^f

s. o. : Sans objet.

a Les ordonnances ont été standardisées pour un apport calorique de 22 8381 kcal par ordonnance d'une durée de 12 jours.

b Nombre estimé à partir d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2019.

c Il est présumé qu'environ 4 % de la population adulte sont atteints d'allergies alimentaires ou présentent une intolérance sérieuse. Une expansion de marché de Compleat^{MC} 1.5 de cette ampleur est appliquée.

d Le fabricant estime la taille de marché de Compleat^{MC} 1.5 à partir des montants remboursés.

e Les patients, en raison d'allergies alimentaires ou d'intolérances sérieuses, ne prendraient aucune des formules nutritives actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* et payeraient de leur propre poche les formules dont ils auraient besoin.

f Ce coût inclut celui d'acquisition des formules nutritives, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances standardisées de formules nutritives pédiatriques polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml (sur 3 ans) ^a	s. o.	1 833, 1 843 et 1 854 ^b
Proportion des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses	s. o.	6 % ^c
Nombre total d'ordonnances pour les patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (sur 3 ans)		110, 111 et 112
Montant remboursé par la RAMQ pour Compleat ^{MC} Pédiatrique en 2019 ^d	■ \$	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Compleat ^{MC} 1.5 Pédiatrique (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Compleat ^{MC} Pédiatrique	Usage de formules non remboursées ^e
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Apport énergétique moyen par ordonnance	s. o.	18 360 kcal
Coût moyen par apport de 1 kcal de Compleat ^{MC} 1.5 Pédiatrique Compleat ^{MC} Pédiatrique	■ \$ ■ \$	0,0110 \$ ^f s. o.
Coût moyen de traitement par ordonnance de Compleat ^{MC} 1.5 Pédiatrique	s. o.	201 \$ ^f

s. o. : Sans objet.

a Les ordonnances ont été standardisées pour un apport calorique de 18 360 kcal par ordonnance d'une durée de 14 jours.

b Nombre estimé à partir d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2019.

c Il est présumé qu'environ 6 % de la population pédiatrique est atteinte d'allergies alimentaires ou présente une intolérance sérieuse. Une expansion de marché de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique de cette ampleur est appliquée.

d Le fabricant estime la taille de marché de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique à partir des montants remboursés.

e Les patients, en raison d'allergies alimentaires ou d'intolérances sérieuses, ne prendraient aucune des formules nutritives actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments*.

f Ce coût inclut celui d'acquisition des formules nutritives, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Compleat^{MC} 1.5 serait de ■ \$, indépendamment du nombre d'unités remboursées. Il estime toutefois que l'inscription de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique engendrera des coûts supplémentaires, sans pourtant préciser l'ampleur de cet impact.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant n'est pas adéquate. De fait, il retient une approche différente, celle-ci reposant sur des données de facturation plus précises de la RAMQ. Précisons que l'indication reconnue pour le paiement des formules Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique ciblée par l'INESSS concerne spécifiquement les personnes présentant une allergie alimentaire ou une intolérance sérieuse aux ingrédients contenus dans les formules remboursées, notamment aux protéines de lait ou de soya.

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

- Nombre attendu d'ordonnances standardisées de formules nutritives polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml : Pour l'estimer, l'INESSS s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ des formules nutritives polymériques avec résidus contenant 1,5 kcal/ml, dans la période s'échelonnant de janvier 2015 à décembre 2019. Des données extraites, il a établi des tendances d'utilisation.
- Proportion des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses : Il est présumé qu'environ 4 % de la population adulte et 6 % de la population pédiatrique souffrent d'allergies alimentaires ou d'intolérances sérieuses ([Santé Canada](#)). De fait, une expansion de cette ampleur est appliquée aux tendances d'utilisation attendues des formules nutritives remboursées.
- Parts de marché de Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique : Le fabricant estime qu'ils prendraient ■, ■ et ■ % des marchés respectifs de Compleat^{MC} et Compleat^{MC} Pédiatrique au cours des trois premières années suivant leur inscription sur la *Liste des médicaments*. L'INESSS, quant à lui, considère seulement la population visée par l'indication de paiement et pour laquelle les formules répondant ses besoins ne sont pas remboursées. Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique accaparaient tout ce marché.
- Apport énergétique moyen par ordonnance : Selon les données de facturation extraites, l'apport énergétique moyen d'une ordonnance serait de 22 381 kcal pour les formules non pédiatriques dont la durée moyenne de traitement est de 12 jours, et de 18 360 kcal pour les formules pédiatriques dont la durée moyenne de traitement est de 14 jours.

Impacts budgétaires de l'inscription de Compleat^{MC} 1.5 sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des personnes présentant une allergie ou une intolérance sérieuse aux autres formules nutritives polymériques avec résidus à haute densité calorique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	57 857 \$	58 372 \$	58 887 \$	175 115 \$
Nombre d'ordonnances	360	363	367	1 090
IMPACT NET^b				
RAMQ	64 960 \$	65 538 \$	66 116 \$	196 613 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			147 460 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			245 767 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % de l'expansion du marché provenant des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (3 %) au cours des 3 premières années.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % de l'expansion du marché provenant des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (5 %) au cours des 3 premières années.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des personnes présentant une allergie ou une intolérance sérieuse aux autres formules nutritives polymériques avec résidus à haute densité calorique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	19 828 \$	19 942 \$	20 197 \$	59 967 \$
Nombre d'ordonnances	110	111	112	333
IMPACT NET^b				
RAMQ	22 137 \$	22 265 \$	22 549 \$	66 951 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			50 213 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			83 689 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % de l'expansion du marché provenant des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (4,5 %) au cours des 3 premières années.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % de l'expansion du marché provenant des patients avec allergies alimentaires ou intolérances sérieuses (7,5 %) au cours des 3 premières années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 264 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Compleat^{MC} 1.5 et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique sur la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique des formules nutritives polymériques avec résidus a déjà été reconnue.
- L'utilisation des formules nutritives hypercaloriques est reconnue pour les personnes ayant des restrictions liquidiennes.
- Le profil nutritionnel de Compleat^{MC} 1.5 est semblable à celui de Isosource^{MC} Fibres 1.5 et de Jevity^{MC} 1.5 Cal; celui de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique est aussi similaire à celui de Pediasure^{MC} Plus avec fibres et de Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1.5.
- Les coûts pour un apport de 1 kcal de Compleat^{MC} 1.5 (0,0081 \$) et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique (0,0110 \$) sont respectivement plus élevés d'environ 34 et 51 % que celui des autres formules nutritives polymériques avec résidus de même teneur (0,0060 \$) et (0,0073 \$) pour les formules pédiatriques. De plus, les coûts de traitement par ordonnance de Compleat^{MC} 1.5 (181 \$) et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique (201 \$) sont supérieurs à ceux des autres formules nutritives-polymériques avec résidus contenant 1,5 Cal/ml (134 \$ et 133 \$ pour les formules pédiatriques), ce qui en fait des stratégies inefficaces par rapport à leurs comparateurs.
- Bien que d'autres formules hypercaloriques soient disponibles actuellement, elles contiennent toutes des protéines de lait ou de soya.
- Les personnes présentant une allergie alimentaire ou une intolérance sérieuse aux protéines de lait ou de soya n'ont pas d'option actuellement remboursée. Ainsi, les formules Compleat^{MC} 1.5 et Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique combleront un besoin de santé chez cette population.
- L'inscription de Compleat^{MC} 1.5 et de Compleat^{MC} 1.5 Pédiatrique pour la population présentant une allergie alimentaire ou une intolérance sérieuse aux formules présentement remboursées engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ d'environ 264 000 \$ au cours des

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

trois premières années. Cette incidence budgétaire représente un coût jugé raisonnable pour combler ce besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbott.** Jevity^{MC} 1.5 Cal. [En ligne. Page consultée le 17 novembre 2020]: https://abbottnutrition.com/jevity-1_5-cal.
- **Abbott.** Jevity^{MC} 1.5 Cal. [En ligne. Page consultée le 7 décembre 2020]: [Jevity 1.5 Cal EN tcm1310-73172.pdf \(abbottnutrition.com\)](https://abbottnutrition.com/jevity-1.5-Cal-EN-tcm1310-73172.pdf).
- **Abbott.** Pediasure^{MC} Plus. [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2020]: <https://nutrition.abbott/ca/fr/adultes-enfants/pediasure-plus-avec-fibres>.
- **Allergies alimentaires Canada. Allergènes alimentaires prioritaires.** [En ligne. Page consultée le 6 novembre 2020]: <https://allergiesalimentairescanada.ca/les-allergies-alimentaires/allergies-alimentaires-101/que-sont-les-allergies-alimentaires/allergenes-alimentaires-prioritaires/>
- **Nestlé HealthScience.** Compleat^{MC}. [En ligne. Page consultée le 6 novembre 2020]: <https://www.nestlehealthscience.ca/en/brands/compleat/compleat-hcp>.
- **Nestlé HealthScience.** Compleat^{MC} Pediatric. [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2020]: <https://www.nestlehealthscience.ca/en/brands/compleat-pediatric/compleat-pediatric-hcp>.
- **Nestlé HealthScience.** Isosource^{MC} Fibre 1.5. [En ligne. Page consultée le 6 novembre 2020]: <https://www.nestlehealthscience.ca/en/brands/isosource/fibre1-5-hcp>.
- **Nestlé HealthScience.** Resource^{MC} Essentiels Jeunesse 1.5. [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2020]: <https://www.nestlehealthscience.ca/fr/marques/resource/resource-essentiels-jeunesse-1-5-hcp>.
- **Santé Canada.** Apports nutritionnels de référence. [En ligne. Page consultée le 20 novembre 2020]: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux.html>.
- **Santé Canada.** Apports nutritionnels de référence. [En ligne. Page consultée le 7 décembre 2020]: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/salubrite-aliments/allergies-alimentaires-intolerances-alimentaires.html>.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

HULIO^{MC}

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Hulio

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : BGP Pharma

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml)

Inscription – Avec condition

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Hulio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues

- ♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

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

pour la polyarthrite rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
 - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
 - et

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

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours, active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

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

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hulio^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, sous certaines conditions, pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique telle que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis en plaques. Il n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision ([INESSS 2016](#)). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}, Erelzi^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC}) et le tocilizumab (Actemra^{MC}). Hulio^{MC} est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications qu'Humira^{MC}. Le fabricant demande qu'il soit inscrit selon les mêmes indications de paiement qu'Humira^{MC} ainsi que pour l'AJIp. Il s'agit de la première évaluation d'Hulio^{MC} par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC} et Idacio^{MC}), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 24 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Hulio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hulio^{MC} est donc reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'AJIp.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira^{MC} pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans ([INESSS 2013](#)), puis chez ceux âgés de 2 à 4 ans ([INESSS 2016](#)).

Les résultats d'études publiées depuis la réalisation de ces évaluations montrent par ailleurs que l'efficacité de l'adalimumab et son profil d'innocuité sont semblables à ceux des autres médicaments biologiques (abatacept, éta nercept, infliximab et tocilizumab) faisant partie de l'arsenal thérapeutique pour traiter l'AJIp (Cabrera 2020, Diener 2019, Doeleman 2019, Horneff 2016) et que les bénéfices qu'il procure se maintiennent à long terme (Lovell 2020). Cela corrobore l'avis des experts consultés qui, bien que décrivant des spécificités de chaque agent, reconnaissent que l'adalimumab présente une efficacité

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

semblable à celle des autres traitements. Les données récentes disponibles appuient ainsi la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

De plus, un dosage simplifié en fonction du poids est maintenant recommandé pour l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants d'un poids corporel entre 10 et 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus. Ce changement de dosage de la surface corporelle selon le poids est basé sur les résultats d'une phase d'extension de l'étude DE038 du produit de référence ([AbbVie 2019](#)). [REDACTED]

Besoin de santé

On dispose actuellement de quatre agents biologiques pour le traitement de l'AJIp, soit l'abatacept, l'éta nercept, l'infliximab et le tocilizumab. Seul l'éta nercept, autre agent ciblant le TNF α , est administré par voie sous-cutanée, les trois autres traitements étant administrés par voie intraveineuse pour cette indication. L'adalimumab est donc une option thérapeutique additionnelle administrée par voie sous-cutanée, dont la fréquence d'administration toutes les deux semaines diffère de celle de l'éta nercept, qui est administré chaque semaine. Il est aussi à noter que seuls l'adalimumab et le tocilizumab ont l'indication de Santé Canada pour la population des enfants de 2 à 4 ans. Ainsi, l'adalimumab est le premier traitement administré par voie sous-cutanée pour le traitement de l'AJIp chez les très jeunes enfants.

Perspective du clinicien

Une lettre de représentants de Crohn et Colite Canada, de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, de la Canadian Paediatric Society et du Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network et de plusieurs pédiatres a été reçue. Dans cette dernière, le caractère indispensable de l'accès aux formulations d'adalimumab sans citrate a été souligné pour la population pédiatrique, en raison de l'influence importante de la douleur liée à l'injection et de sa perception par les parents sur l'observance thérapeutique. Les experts consultés ont également indiqué que les formulations sans citrate devraient être privilégiées chez les enfants.

Des pharmaciens exerçant tant en milieu communautaire qu'hospitalier ont également été consultés. Selon eux, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira^{MC} sur le marché nécessitera une analyse au cas par cas pour choisir le plus adapté au patient.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie d'Hulio^{MC} à la teneur de 40 mg est de [REDACTED] \$. À teneur équivalente (40 mg), il correspond à environ [REDACTED] % du prix d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Humira^{MC} (714 \$).

Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse et psoriasis en plaques

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hulio^{MC} à Humira^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Hulio^{MC} a un coût de traitement annuel moyen inférieur à celui

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

d'Humira^{MC} pour le traitement de ces six indications actuellement remboursées (■ \$ comparativement à ■ \$).

L'INESSS est en accord avec cette approche et ces conclusions puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, il appert qu'Hulio^{MC} a un coût de traitement inférieur d'environ ■ % à celui d'Humira^{MC}.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant pour cette indication précise. Elle a pour objectif de mettre en parallèle les paramètres cliniques et économiques pertinents d'Hulio^{MC} et de ses comparateurs, ces derniers étant l'abatacept, l'infliximab, l'éta nercept et le tocilizumab. Selon le fabricant, pour une efficacité et un profil d'innocuité similaires aux traitements actuels de l'AJIp, Hulio^{MC} présente un coût de traitement ■ à la plupart d'entre eux.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de l'analyse est adéquate. De récentes données comparant l'adalimumab aux autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'AJIp suggèrent une efficacité et une innocuité globalement similaires. Ainsi, sous cette prémisse, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'Institut.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Hulio^{MC} aux autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (INESSS)

Médicament	Coût annuel moyen en fonction du poids ^a				Parts de marché ^b
	30 kg	36 kg ^c	50 kg	76 kg	
Hulio ^{MC} SC ^d					s. o.
SCÉNARIO A (COMPARATEUR PRINCIPALEMENT AFFECTÉ PAR L'INSCRIPTION D'HULIO ^{MC})					
Étanercept SC ^e	10 099 \$	20 077 \$		13 160 \$	s. o.
SCÉNARIO B (TOUS LES AGENTS BIOLOGIQUES INDIQUÉS POUR L'AJIp)					
Coût moyen pondéré	9 650 \$	11 936 \$	15 846 \$	15 593 \$	s. o.
Abatacept IV ^f	13 341 \$	13 341 \$	13 341 \$	19 955 \$	14 %
Infliximab IV ^g	7 412 \$	7 412 \$	14 755 \$	14 755 \$	19 %
Étanercept SC ^e	10 099 \$	20 077 \$	20 077 \$	13 160 \$	38 %
Tocilizumab IV ^h	7 564 \$	10 045 \$	12 276 \$	17 238 \$	29 %

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; IV : Intraveineux; SC : Sous-cutané; s. o. : Sans objet.

- Coût annuel moyen calculé sur un horizon temporel de deux ans. Il tient compte des posologies recommandées pour un patient dont le poids varie de 30 à 76 kg et inclut le coût d'acquisition des médicaments, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien. Par ailleurs, les pertes en médicaments sont considérées, le cas échéant.
- Les parts de marché ont été calculées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} octobre 2019 au 30 septembre 2020.
- Ce poids est calculé en fonction de l'âge moyen des patients atteints d'AJIp, observé dans l'étude de Lovell (2020), et de la courbe de croissance qui y est associée.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 40 mg toutes les 2 semaines chez les enfants pesant 30 kg ou plus.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 0,8 mg/kg d'étanercept toutes les semaines chez les enfants d'un poids de moins de 63 kg, et de 50 mg chez les personnes d'un poids de 63 kg ou plus.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration de 10 mg/kg d'abatacept toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les 4 semaines.
- Coût de traitement calculé selon la posologie prévue dans l'indication reconnue pour le paiement, à savoir 3 mg/kg toutes les 8 semaines. En présence d'une réponse insatisfaisante, la dose peut être haussée à 5 mg/kg à partir de la 3^e dose ou dès la semaine 14.
- Coût de traitement calculé à raison d'une administration toutes les 4 semaines de 8 mg/kg chez les enfants d'un poids de 30 kg ou plus.

Ainsi, selon les analyses effectuées par l'INESSS, son coût de traitement annuel moyen est [REDACTÉ] à celui de l'étanercept pour les poids de 36 et de 50 kg, [REDACTÉ] pour les poids de 30 kg et de 76 kg (Scénario A). L'étanercept est une option de traitement de la même classe thérapeutique et qui s'administre également par voie sous-cutanée. Elle est considérée comme la plus susceptible d'être affectée par l'inscription d'Hulio^{MC}. Selon l'autre scénario retenu par l'INESSS (Scénario B), le coût de traitement par Hulio^{MC} est [REDACTÉ] au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Hulio^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats d'une étude d'équivalence réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère (Genovese 2019, Genovese 2020, Alten 2020) ne montrent aucune différence cliniquement significative

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

en ce qui a trait à l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité chez les patients ayant reçu Humira^{MC}, et Hulio^{MC}, et ceux ayant effectué un transfert de traitement entre le produit de référence et le biosimilaire (switch).

La formulation d'Hulio^{MC} ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique susceptible causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019), et pourrait affecter l'observance thérapeutique, particulièrement chez une clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate chez la clientèle pédiatrique. Par ailleurs, l'auto-injecteur d'Hulio^{MC} (Ypsomate^{MC}) est différent de celui d'Humira^{MC} (SureClick^{MC}). Un transfert vers Hulio^{MC} implique donc une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

De l'avis des pharmaciens consultés, le recours à un nombre restreint de biosimilaires est souhaitable afin de minimiser les risques d'erreurs et de faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex) de ces premiers biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse et psoriasis en plaques

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription d'Hulio^{MC} pour ces six indications remboursées. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA^{MC} ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés à l'adalimumab	Patients naïfs à l'adalimumab
Nombre de seringues préremplies (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre total d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)	s. o.	8 215, 17 758 et 24 476 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hulio ^{MC}	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Humira ^{MC}	Humira ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût ^b	Par seringue	Par ordonnance
Humira ^{MC}	■ \$	1 477 \$
Hulio ^{MC}	■ \$	■ \$

s. o. : Sans objet.

- a Le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours chez les patients naïfs à l'adalimumab est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement par les patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance thérapeutique.
- b Le fabricant présente seulement le coût par seringue. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. L'INESSS présente un coût par ordonnance comprenant un format de deux seringues ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste et les services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle ■ seringues préremplies d'Hulio^{MC} seraient remboursées au cours de ces années pour ces indications.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses et celle ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la population admissible au traitement. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle une proportion de patients présentement traités par Humira^{MC} changerait pour Hulio^{MC}. De son côté, l'INESSS considère plutôt que les patients traités par Humira^{MC} continueraient de le prendre et que seuls les patients commençant un traitement à l'adalimumab seraient admissibles à Hulio^{MC}. Cela a pour effet de diminuer le nombre d'ordonnances et, ainsi, les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Hulio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances ^b	8 215	17 758	24 476	50 449 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^e			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^f			■ \$

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

b Le nombre total d'ordonnances par indication de paiement est réparti comme suit : polyarthrite rhumatoïde (38 %), arthrite psoriasique (7 %), spondylarthrite ankylosante (13 %), maladie de Crohn (29 %), colite ulcéreuse (6 %) et psoriasis en plaques (7 %).

c Ce nombre correspond à 100 898 seringues préremplies d'Hulio^{MC} à la teneur de 40 mg.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées pour Hulio^{MC} (6 661, 13 319 et 18 357 sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées pour Hulio^{MC} (10 268, 22 197 et 30 594 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Hulio^{MC} pour le traitement de ces indications. Ces économies reposent sur l'hypothèse selon laquelle l'équivalent de 50 449 ordonnances standardisées serait remboursé au cours de ces années.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Une analyse supplémentaire est également soumise par le fabricant. Cette dernière vise à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription d'Hulio^{MC} pour le traitement de l'AJIp. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de seringues préremplies et de stylos d'adalimumab vendus, toutes indications remboursées	■, ■ et ■	s. o.
Croissance du marché d'Humira ^{MC} associée à l'ajout d'une l'indication en AJIp	■ %	s. o.
Nombre annuel de seringues d'adalimumab pour le traitement de l'AJIp (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel d'ordonnances standardisées d'étanercept pour le traitement de l'AJIp (sur 3 ans)	s. o.	108, 242 et 319 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hulio ^{MC}	■ %	25, 35 et 45 %
Provenance des parts de marché	Croissance du marché d'Humira ^{MC}	Étanercept
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance ^b		
Humira ^{MC}	■ \$	s. o.
Étanercept	s. o.	1 012 et 1 544 \$ ^c
Hulio ^{MC}	■ \$	■ \$

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; s. o. : Sans objet.

- a Le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours chez les patients naïfs à l'étanercept est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement par les patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance thérapeutique.
- b Le coût par seringue est présenté par le fabricant, alors que le coût par ordonnance standardisée est présenté par l'INESSS. Ces coûts sont estimés en présumant un poids supérieur à 30 kg, alors que l'INESSS retient plutôt un poids de 36 kg.
- c En considérant les pertes en médicament, pour une ordonnance standardisée de 28 jours, 1 fiole est nécessaire pour les patients d'un poids de moins de 31 kg (777 \$) et 2 fioles sont nécessaires pour les patients d'un poids de 31 kg à moins de 63 kg (1 544 \$). Pour ceux d'un poids de 63 kg ou plus, une dose fixe de 50 mg par semaine est considérée (1 012 \$).

Selon le fabricant, des coûts additionnels de ■ \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ suivant l'inscription d'Hulio^{MC}, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle ■ seringues préremplies seraient remboursées au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est suffisante. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses et celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont détaillées ci-dessous :

- Population admissible au traitement : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de seringues d'adalimumab associées au traitement de l'AJIp est estimé en appliquant une croissance de ■ % au marché projeté d'Humira^{MC} pour toutes les autres indications reconnues pour le paiement qu'il détient. L'analyse de l'INESSS, quant à elle, retient le nombre d'ordonnances standardisées d'étanercept associées au traitement de l'AJIp comme marché admissible à Hulio^{MC}.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle elles proviendraient d'une croissance du marché d'Humira^{MC}. Toutefois, ce dernier n'est pas remboursé pour cette indication et les patients reçoivent actuellement un autre agent biologique. Selon l'INESSS, Hulio^{MC}

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

représente plutôt une option thérapeutique additionnelle ciblant le TNFα administrée par voie sous-cutanée. Ainsi, il estime que les parts de marché proviendront plutôt de l'étanercept. De plus, selon les experts consultés, puisqu'Hulio^{MC} est administré à une fréquence moindre que celle de l'étanercept, il est plausible que sa prescription soit privilégiée par rapport à l'étanercept. Ainsi, les parts de marché ont été ajustées à la hausse et un scénario dans lequel elles seraient supérieures à celles projetées de l'étanercept est exploré en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Hulio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances	27	85	144	256 ^c
IMPACT NET^{a,d}				
RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			■ \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			■ \$

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un poids moyen de 36 kg des enfants de moins de 63 kg traités.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre correspond à 512 seringues préremplies ou stylos d'Hulio^{MC} à la teneur de 40 mg.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre attendu d'ordonnances standardisées pour Hulio^{MC} (27, 85 et 144 sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché augmentée pour Hulio^{MC} (35, 45 et 55 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de ■ \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Hulio^{MC} pour le traitement de l'AJIp. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 256 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hulio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Hulio^{MC} représenterait une option de traitement pour administration sous-cutanée avec une fréquence d'administration moindre que celle de l'étanercept. L'absence de citrate de sodium et d'acide citrique pourrait contribuer à favoriser l'observance thérapeutique dans la population pédiatrique.
- Pour des bénéfices de santé jugés comparables, le coût de traitement par Hulio^{MC} est inférieur à celui du traitement par Humira^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques. Pour l'AJIp (indication représentant environ 1 % de son marché potentiel), son coût est ■■■■■■■■ pour les enfants de faible poids et les adultes d'un poids de 76 kg. Globalement, cette option est jugée efficiente.

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

- Des économies de █ \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques, économies desquelles sont soustraits des coûts de █ \$ pour le remboursement de l'indication de l'AJIp.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation de modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Humira^{MC} ([INESSS 2020](#)). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, à certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement d'Hulio^{MC} devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :
 - ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale; et
 - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions; et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
 - ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;

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

- ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
- ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

- Advenant cette précédente modification de l'indication reconnue d'Humira^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques et, par ricochet, de celle du biosimilaire Hulio^{MC}, les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.
- D'autres biosimilaires d'adalimumab sont en processus d'évaluation par l'INESSS. L'impact budgétaire net associé à l'inscription d'Hulio^{MC} ne s'ajoute pas à celui estimé pour ces biosimilaires, puisqu'ils visent la même population de patients.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alten R, Markland C, Boyce M, et coll.** Immunogenicity of an adalimumab biosimilar, FKB327, and its reference product in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2020 Nov;23(11):1514-25.
- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll.** Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, et coll.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2226-36.
- **Corporation AbbVie** – Monographie Humira (2019). disponible à : https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf
- **Diener C, Horneff G.** Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Aug;18(8):719-32.
- **Doeleman MJH, Van Maarseveen EM, Swart JF.** Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Oct 1;58(10):1839-49.
- **Gely C, Marin L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Genovese MC, Glover J, Greenwald M, et coll.** FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 12;21(1):281
- **Genovese MC, Kellner H, Arai Y, et coll.** Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open.* 2020 Apr;6(1): e000987.
- **Horneff G, Klein A, Klotsche J, et coll.** Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272.

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira^{mc}– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2013 et 2016:
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc INESSS; 2020:
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf
- **Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et coll.** Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD Open. 2020 Jul;6(2): e001208.
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (janvier 2021)

Marque de commerce		Humira ^{MC}		Amgevita ^{MC}		Hulio ^{MC}		Hyrimoz ^{MC}		Idacio ^{MC}	
Fabricant		AbbVie		Amgen		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml											
Présentation (marque de commerce)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate)	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready)	Seringue préremplie	Stylo	
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓				✓				
Formulation ^a											
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		
Indications de paiement évaluées											
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC,SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		
Présence de latex ou d’un dérivé du latex ^b											
	Non		Oui (capuchon d’aiguille)		Non		Non		Non		
Prix unitaire											
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$		■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	s. o.	485,00 \$	
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.	s. o.	

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec problèmes de douleur et d'inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

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

HYRIMOZ^{MC}

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Hyrimoz

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue ou stylo)

Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Hyrimoz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

- ♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et

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

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

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

- ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :
 - Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
 - ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
 - ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante

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

ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :

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

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours, active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;

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

- et
- en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Humira^{MC} est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis en plaques. Hyrimoz^{MC} est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications qu'Humira^{MC}. Le fabricant demande qu'Hyrimoz^{MC} soit inscrit selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour Humira^{MC}. Il s'agit de la première évaluation d'Hyrimoz^{MC} par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita^{MC}, Hulio^{MC} et Idacio^{MC}), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Hyrimoz^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. L'INESSS est donc d'avis que la valeur thérapeutique d'Hyrimoz^{MC} est reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens concernant Hyrimoz^{MC}. Les éléments mentionnés proviennent de pharmaciens, exerçant en milieu tant communautaire

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

qu'hospitalier, que l'INESSS a consultés. Selon eux, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira^{MC} sur le marché nécessitera une analyse au cas par cas pour choisir le plus adapté au patient.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Hyrimoz^{MC} aux teneurs de 20 et 40 mg est de ■ et ■ \$, respectivement. À teneur équivalente (40 mg), il correspond à environ ■ % du prix d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Humira^{MC} (714 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hyrimoz^{MC} à Humira^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Hyrimoz^{MC} a un coût de traitement annuel moyen inférieur à celui d'Humira^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (■ \$ comparativement à ■ \$).

L'INESSS est en accord avec cette approche et ces conclusions, puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, il appert qu'Hyrimoz^{MC} a un coût de traitement inférieur d'environ ■ % à celui d'Humira^{MC}.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Hyrimoz^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats de l'étude ADACCESS (Blauvelt 2018), conduite sur des patients atteints de psoriasis en plaques, ne montrent aucune différence cliniquement pertinente d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité entre les patients traités de façon continue par Hyrimoz^{MC} et par Humira^{MC}. Ils indiquent également que des substitutions multiples entre le biosimilaire et le produit de référence n'ont pas eu d'influence sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du traitement.

De l'avis des pharmaciens consultés, le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex) de ces premiers biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation. Par ailleurs, l'auto-injecteur d'Hyrimoz^{MC} (SensoReady^{MC}) est différent de celui d'Humira^{MC} (SureClick^{MC}). Un transfert vers Hyrimoz^{MC} implique donc une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'ajout de Hyrimoz^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA^{MC} ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés à l'adalimumab	Patients naïfs à l'adalimumab
Nombre total attendu d'ordonnances (sur 3 ans)	■, ■ et ■	8 215, 17 758 et 24 476 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hyrimoz ^{MC}	■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Humira ^{MC}	Humira ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance ^b		
Humira ^{MC}	■ \$	1 477 \$
Hyrimoz ^{MC}	■ \$	■ \$

a Le nombre total d'ordonnances chez les patients naïfs à l'adalimumab, standardisées à 28 jours, est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement par les patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance thérapeutique.

b Le fabricant présente un coût par ordonnance qui est standardisé selon une quantité émise d'environ ■ seringues préremplies ou stylos par ordonnance. Tout comme celui de l'INESSS, ce coût inclut également la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sur 3 ans pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle ■ ordonnances d'Hyrimoz^{MC} seraient remboursées au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses et celle ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la population admissible au traitement. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle une proportion de patients présentement traités par Humira^{MC} opérerait éventuellement pour son biosimilaire Hyrimoz^{MC}. De son côté, l'INESSS considère plutôt que les patients traités par Humira^{MC} poursuivraient leur traitement et que seuls les patients sur le point d'amorcer un traitement à base d'adalimumab seraient admissibles à Hyrimoz^{MC}. Cela a pour effet de diminuer le nombre d'ordonnances et, par ricochet, les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Hyrimoz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances ^b	8 215	17 758	24 476	50 449 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^e			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^f			■ \$

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

b Le nombre total d'ordonnances par indication de paiement est réparti comme suit : polyarthrite rhumatoïde (38 %), arthrite psoriasique (7 %), spondylarthrite ankylosante (13 %), maladie de Crohn (29 %), colite ulcéreuse (6 %) et au psoriasis en plaques (7 %).

c Ce nombre correspond à 100 898 seringues préremplies d'Hyrimoz^{MC} à la teneur de 40 mg d'adalimumab.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances pour Hyrimoz^{MC} (6 661, 13 319 et 18 357 sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances pour Hyrimoz^{MC} (10 268, 22 197 et 30 594 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Hyrimoz^{MC} pour le traitement de ces indications. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'équivalent de 50 449 ordonnances standardisées serait remboursé au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Hyrimoz^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Hyrimoz^{MC} est jugé efficient comparativement à Humira^{MC} pour les indications demandées.
- Des économies de ■ \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour ces indications.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Humira^{MC} ([INESSS 2020](#)). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, sous certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement de Hyrimoz^{MC} devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :
 - ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

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

- en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
- ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

(...)

- Advenant cette modification de l'indication reconnue d'Humira^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques et, par ricochet, de celle du biosimilaire Hyrimoz^{MC}, les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.

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

- D'autres biosimilaires d'adalimumab sont en cours d'évaluation par l'INESSS. L'impact budgétaire net associé à l'inscription d'Hyrmoz^{MC} ne s'ajoute pas à celui estimé pour ces biosimilaires, puisqu'ils visent la même population de patients.
 - Le format de 0,4 ml n'est pas pertinent pour les indications évaluées dans le présent avis, puisque ces dernières concernent une population adulte; il est cependant peu probable que des patients adultes reçoivent des seringues de ce volume, car cela doublerait le nombre d'injections requises.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, et coll.** Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. 2018 ;179(3):623-31.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(1):9-13.
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2016;3(2):257-70.
- **Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, et coll.** Safety and effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha biosimilar agents in the treatment of Psoriasis. 2020 21:483-91.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, et coll.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment Mod Rheumatol 2019;29(6):949-53.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (janvier 2021)

Marque de commerce	Humira ^{MC}		Amgevita ^{MC}		Hulio ^{MC}		Hyrimoz ^{MC}		Idacio ^{MC}	
Fabricant	AbbVie		Amgen		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml										
Présentation (marque de commerce)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate)	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready)	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓				✓			
Formulation ^a										
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique	
Indications de paiement évaluées										
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex ^b										
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non	
Prix unitaire										
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$		■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	s. o.	485,00 \$
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec problèmes de douleur et d'inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

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

IDACIO^{MC}

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Idacio

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : Fresenius

Forme : Solution injectable sous-cutanée (stylo)

Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Idacio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et

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

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois. Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
ou

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

- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
 - ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
 - ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante

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

ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;

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

- et
- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
- et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
- et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
 - ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
- ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport aux valeurs de base;
- ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours, active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
 - et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Idacio^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Humira^{MC} est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis en plaques. Idacio^{MC} est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications qu'Humira^{MC}. Le fabricant demande qu'Idacio^{MC} soit inscrit selon les mêmes indications de paiement que celles qui sont actuellement en vigueur pour Humira^{MC}. Il s'agit de la première évaluation d'Idacio^{MC} par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita^{MC}, Hulio^{MC} et Hyrimoz^{MC}), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 2 décembre 2020. Il vient confirmer qu'Idacio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. L'INESSS est donc d'avis que la valeur thérapeutique d'Idacio^{MC} est reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien concernant Idacio^{MC}. Les éléments mentionnés proviennent de pharmaciens exerçant en milieu tant communautaire qu'hospitalier que l'INESSS a consultés. Selon eux, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira^{MC} sur le marché nécessitera une analyse au cas par cas pour choisir le plus adapté au patient.

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

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo d'Idacio^{MC} à la teneur de 40 mg est de 485 \$. À teneur équivalente (40 mg), il correspond à environ 68 % du prix d'une seringue préremplie ou d'un stylo d'Humira^{MC} (714 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Idacio^{MC} à Humira^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Idacio^{MC} a un coût de traitement annuel moyen inférieur à celui d'Humira^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (■ \$ comparativement à ■ \$).

L'INESSS et en accord avec cette approche et ces conclusions, puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, il appert qu'Idacio^{MC} a un coût de traitement inférieur d'environ 32 % à celui d'Humira^{MC}.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Idacio^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats d'études conduites sur des patients atteints de psoriasis en plaques (Hercogová 2020) ou de polyarthrite rhumatoïde (Edwards 2019) ne montrent aucune différence cliniquement significative entre les patients traités par Idacio^{MC} et ceux ayant reçu Humira^{MC} en ce qui a trait à l'efficacité, à l'innocuité et à l'immunogénicité. Ceux de l'étude AURIEL PsO (Hercogová 2020) indiquent par ailleurs qu'une substitution vers le biosimilaire s'accompagne d'un profil d'efficacité et d'innocuité comparable à celui du produit de référence, sans être associée à un risque accru d'immunogénicité.

De l'avis des pharmaciens consultés, le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex) de ces premiers biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation. Par ailleurs, l'auto-injecteur d'Idacio^{MC} est différent de celui d'Humira^{MC} (SureClick^{MC}). Un transfert vers Idacio^{MC} implique donc une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact, sur le budget de la RAMQ, de l'ajout d'Idacio^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de l'hidradénite suppurée, de l'uvéïte et du psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA^{MC}, lesquelles permettent d'estimer le nombre de patients admissibles à Idacio^{MC}, ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés à l'adalimumab	Patients naïfs à l'adalimumab
Nombre total de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre total d'ordonnances standardisées (sur 3 ans) ^a	s. o.	8 215, 17 758 et 24 476
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Idacio ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Humira ^{MC}	Humira ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance ^b		
Humira ^{MC}	■ \$	1 477 \$
Idacio ^{MC}	■ \$	1 018 \$

S. o. : Sans objet.

- a Le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours chez les patients naïfs à l'adalimumab est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement par les patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance thérapeutique.
- b Représente le coût pour un format de deux stylos ou seringues préremplies représentant une ordonnance en maintien de traitement. Les coûts retenus par le fabricant excluent les services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, alors que ceux de l'INESSS les incluent.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sur 3 ans pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle environ ■ patients recevraient Idacio^{MC} au cours de cette période.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses. D'emblée, il convient de noter que l'analyse réalisée par l'INESSS considère uniquement les six indications dont fait objet la demande du fabricant. Ainsi, l'indication pour le traitement de l'hydradénite suppurée et de l'uvéïte ne sont pas considérées dans cette analyse. La modification ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la population admissible au traitement. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle une proportion de patients présentement traités par Humira^{MC} changerait pour Idacio^{MC}. De son côté, l'INESSS considère plutôt que les patients traités par Humira^{MC} continueraient de le prendre et que seuls les patients commençant un traitement à base d'adalimumab seraient admissibles à Idacio^{MC}. Cela a pour effet de diminuer le nombre d'ordonnances et, donc, les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Idacio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	7 968 214 \$	17 225 348 \$	23 741 317 \$	48 934 879 \$
Nombre d'ordonnances ^b	8 215	17 758	24 476	50 449 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	-3 766 254 \$	-8 141 729 \$	-11 221 566 \$	-23 129 549 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^e			-17 347 163 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^f			-34 694 325 \$

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

b Le nombre total d'ordonnances par indication de paiement est réparti comme suit : polyarthrite rhumatoïde (38 %), arthrite psoriasique (7 %), spondylarthrite ankylosante (13 %), maladie de Crohn (29 %), colite ulcéreuse (6 %) et au psoriasis en plaques (7 %).

c Ce nombre correspond à 100 898 stylos d'Idacio^{MC} à la teneur de 40 mg d'adalimumab.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances pour Idacio^{MC} (6 661, 13 319 et 18 357 sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances pour Idacio^{MC} (10 268, 22 197 et 30 594 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 23 129 549 \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Idacio^{MC} pour le traitement de ces indications. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'équivalent de 50 449 ordonnances standardisées serait remboursé au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Idacio^{MC} et Humira^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Idacio^{MC} est jugé efficient comparativement à Humira^{MC} pour les indications demandées.
- Des économies de 23 129 549 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour ces indications.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Humira^{MC} ([INESSS 2020](#)). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, à certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement d'Idacio^{MC} devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

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

- en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
- ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

(...)

- Advenant cette modification de l'indication reconnue d'Humira^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques et, par ricochet, de celle du biosimilaire Idacio^{MC}, les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.

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

- D'autres biosimilaires d'adalimumab sont en processus d'évaluation par l'INESSS. L'impact budgétaire net associé à l'inscription d'Idacio^{MC} ne s'ajoute pas à celui estimé pour ces biosimilaires, puisqu'ils visent la même population de patients.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hercogová J, Papp K.A, Chyrok V, et coll.** AURIEL-PsO: a randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. 2020; 182(2):312-26.
- **Edwards.CJ, Monnet.J, Ullmann M, et coll.** Safety of adalimumab biosimilar MSB11022 (acetate-buffered formulation) in patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2019; 38(4):3381-90.
- **Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, et coll.** Safety and effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha biosimilar agents in the treatment of Psoriasis. 2020 21:483-91.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (janvier 2021)

Marque de commerce		Humira ^{MC}		Amgevita ^{MC}		Hulio ^{MC}		Hyrimoz ^{MC}		Idacio ^{MC}	
Fabricant		AbbVie		Amgen		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml											
Présentation (marque de commerce)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate)	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready)	Seringue préremplie	Stylo	
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓				✓				
Formulation ^a											
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		
Indications de paiement évaluées											
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC,SA PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		
Présence de latex ou d'un dérivé du latex ^b											
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		
Prix unitaire											
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$		■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	s. o.	485,00 \$	
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.		■ \$	s. o.	s. o.	s. o.	

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec problèmes de douleur et d'inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

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

PRALUENT^{MC} ET REPATHA^{MC}

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Praluent

Dénomination commune : Alirocumab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)

Teneurs : 75 mg/ml (1 ml) et 150 mg/ml (1 ml)

Marque de commerce : Repatha

Dénomination commune : Évolocumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (mini-doseur et stylo)

Teneurs : 120 mg/ml (3,5 ml) [mini-doseur] et 140 mg/ml (1 ml) [stylo]

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour le paiement sur les listes des médicaments de Praluent^{MC} et Repatha^{MC} pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), si la condition suivante est acceptée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), confirmée par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

~~Chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse~~ **En prévention primaire des événements cardiovasculaires**, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant, **et par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l.**

~~Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse~~ **En prévention secondaire des événements cardiovasculaires**, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

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

Le génotypage est défini par la présence d'une des mutations causant l'HFHe.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL **de base** > 4,9-4,5 mmol/l chez les adultes de 18 à 39 ans, > 5,0 mmol/l chez les adultes de ≥40 ans ou plus, ou sur le C-LDL imputé si la valeur de base est inconnue, et au moins un des éléments suivants :

- ~~— une histoire familiale d'HFHe confirmée par génotypage chez un parent du premier degré;~~
- ~~— La présence d'une mutation causant une hypercholestérolémie familiale des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 chez un parent du premier degré;~~
- ~~— la présence de xanthomes chez la personne ou chez un des parents du premier ou du deuxième degré;~~
- ~~— La présence d'un arc cornéen avant l'âge de 45 ans chez un parent du premier degré;~~
- ~~— une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou ≥ 4 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;~~
- ~~— une histoire familiale d'une concentration du cholestérol total > 7,5 mmol/l chez un parent adulte du premier ou du deuxième degré ou > 6,7 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 16 ans.~~
- **Le diagnostic d'HFHe définitif est positif en présence d'au moins un des critères majeurs suivants :**
 - la présence d'une mutation des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 causant l'hypercholestérolémie familiale chez le patient ou un parent du premier degré;
 - la présence de xanthomes tendineux;
 - un C-LDL de base ≥ 8,5 mmol/l.
- **Le diagnostic d'HFHe probable est positif en présence d'au moins un des critères mineurs suivants :**
 - la présence d'une histoire familiale d'une concentration de C-LDL de base ≥ 4,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé < 18 ans, ≥ 4,5 mmol/l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou ≥ 5,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de 40 ans ou plus;
 - la présence de maladie coronarienne athéroscléreuse chez le patient ou un parent au premier degré âgé < 55 ans pour un homme et < 65 ans pour une femme.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur avant le début du traitement avec l'alirocumab/évolocumab.~~

Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- **une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur avant le début du traitement par l'alirocumab/évolocumab;**
ou

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

- **une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire ou < 2 mmol/l en prévention secondaire.**

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

~~Les autorisations pour l'alirocumab sont données à raison d'une dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines/ Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg tous les mois.~~

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain, qui ont une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab et l'évolocumab empêchent la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. L'alirocumab et l'évolocumab sont inscrits sur les listes, notamment comme traitement d'appoint à la dose maximale tolérée d'une statine en association avec l'ézétimibe, lorsqu'une réduction additionnelle de C-LDL est souhaitée chez les adultes atteints d'HFHe. L'évolocumab est également inscrit pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de cliniciens œuvrant dans le domaine de l'hypercholestérolémie familiale. Cette lettre fait état d'une discordance entre le libellé de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et l'évolocumab et la pratique clinique. En effet, ce libellé ne repose pas sur la plus récente définition simplifiée de l'HFHe, qui a été publiée en 2018 par la Société cardiovasculaire canadienne (Brunham 2018).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE/JUSTESSE DU PRIX/RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La valeur thérapeutique de l'alirocumab et de l'évolocumab a été reconnue en février 2017 ([INESSS 2017](#)) et en juin 2016 ([INESSS 2016](#)), respectivement.

L'expression phénotypique de l'HFHe n'est plus aussi caractéristique que par le passé, compte tenu de l'utilisation généralement plus précoce des statines. Chez le patient, l'existence de xanthomes et le niveau de C-LDL avant le traitement par une statine ne sont pas toujours connus. Sur le plan familial, la présence de manifestations (xanthomes, arcs cornéens ou xanthélasmas), les niveaux de cholestérol et de C-LDL sans traitement, l'existence d'une maladie coronarienne athéroscléreuse (MCAS) à un âge précoce ou la présence de mutations dans les gènes causant l'HFHe sont des éléments difficiles à recueillir pour les apparentés au premier degré.

Suite à la mise à jour des recommandations de la Société cardiovasculaire canadienne sur l'HFHe (Brunham) et à des discussions avec des experts dans le domaine, des changements de l'indication de paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab sont proposés. Ainsi, en prévention primaire des

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

événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie se définit par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport aux valeurs obtenues avant le début du traitement par un anti-PCSK9, mais également par l'atteinte d'une concentration < 2,5 mmol/l. En effet, une diminution de 50 % de la concentration des C-LDL avec une statine en association avec l'ézétimibe n'est pas suffisante chez certains patients pour réduire adéquatement le risque d'événements cardiovasculaires, notamment chez ceux dont la concentration des C-LDL est extrêmement élevée. De plus, les critères d'identification pour le phénotypage ont été modifiés afin de retirer certaines manifestations plus complexes à recueillir pour établir le diagnostic. Enfin, dans la définition actuelle des effets bénéfiques du traitement, mentionnons l'atteinte des concentrations de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire et < 2 mmol/l en prévention secondaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab ([INESSS 2017](#)) et de l'évolocumab ([INESSS 2016](#) et [INESSS 2018](#)) n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses appréciables antérieurement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement des patients atteints d'HFHe a été réalisée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des écrits scientifiques, des postulats découlant de l'avis d'experts ainsi que sur des données de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS	Référence
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients pour lesquels une demande de remboursement à la RAMQ pour un inhibiteur de la PCSK9 pourrait être refusée (sur 3 ans)	123, 141 et 159	Projection à partir des statistiques de facturation (RAMQ)
Proportion des refus liés à l'autorisation initiale ^a au renouvellement de l'autorisation	■ % ■ %	Avis d'experts et informations (RAMQ)
Proportion des demandes refusées au renouvellement de l'autorisation en raison d'une réduction des C-LDL n'atteignant pas 40 % par rapport au début du traitement, malgré l'atteinte de la concentration ciblée	5 %	Avis d'experts
Nombre total de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	91, 196 et 315	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des médicaments (sur 3 ans) Alirocumab Évolocumab	40, 45 et 50 % 60, 55 et 50 %	Statistiques de facturation (RAMQ), évaluations antérieures et avis d'experts
Provenance des parts de marché	En ajout à statine/ézétimibe	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement annuel ^b Alirocumab Évolocumab	7 215 \$ 7 096 \$ ou 7 677 \$ ^c	Calculs et <i>Liste des médicaments</i>

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité; PCSK9 : Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9; s. o. : Sans objet.

- a Les refus ayant pour motif que l'essai d'un régime optimisé de statine et d'ézétimibe n'a pas été effectué ne sont pas retenus dans cette estimation, puisqu'il est attendu que la modification de l'indication reconnue pour le paiement n'aura aucun impact sur ces derniers.
- b Les estimations incluent le coût d'acquisition des traitements, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les coûts sont présentés pour le format du mini doseur et de la seringue préremplie, respectivement. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant d'octobre 2019 à octobre 2020, on observe que 92 % des patients sont traités avec les seringues préremplies, alors que les 8 % restant le sont avec le mini doseur.

Plus précisément, les principales hypothèses de l'analyse de l'INESSS sont les suivantes :

- Refus liés à l'autorisation initiale : Selon l'opinion des cliniciens, laquelle est corroborée par des informations obtenues par la RAMQ, les motifs de refus de remboursement pour cette fin portent principalement sur le contrôle adéquat de la cholestérolémie par une statine et l'ézétimibe, les informations disponibles permettant de poser un diagnostic basé sur le phénotype ou le génotype ainsi que l'essai préalable requis d'un régime constitué d'hypolipémiants optimisés. Dans son analyse, l'INESSS considère uniquement la proportion de ces refus pour les deux premiers motifs (lesquels représentent environ ■ % de la totalité des refus). De fait, les changements proposés de l'indication reconnue pour le paiement ne concernent pas l'essai préalable d'un régime optimisé de statine et d'ézétimibe.
- Refus liés au renouvellement de l'autorisation : Pour certains de ces refus de renouvellement, une autorisation peut ensuite être émise (■ %), alors que pour d'autres, la décision de refus est maintenue (■ %). Ainsi, la modification proposée de l'indication concernant le renouvellement permettrait à certains patients d'éviter une interruption de traitement et, à d'autres, de poursuivre leur traitement. Selon les experts consultés, environ 5 % de ces refus concerneraient des patients

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

qui atteignent les concentrations ciblées de C-LDL sans avoir une réduction de 40 % de leur lipidémie, par rapport au début de leur traitement inhibiteur de la PCSK9.

- Parts de marché des médicaments : Selon les plus récentes statistiques de facturation de la RAMQ, soit celles s'échelonnant d'octobre 2019 à octobre 2020, environ 70 % des patients reçoivent l'évolocumab, alors que les 30 % restant sont traités par l'alirocumab. Comme retenu lors des évaluations précédentes, puisqu'il est supposé que les changements proposés de l'indication reconnue pour le paiement n'influenceraient pas cette tendance, les deux inhibiteurs de la PCSK9 se partageront équitablement le marché à terme. Ainsi, il est estimé que le marché de l'évolocumab subirait une légère décroissance, ce qui aboutirait à des parts de l'ordre de 50 % la troisième année de l'analyse.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de Praluent^{MC} et de Repatha^{MC} pour le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	303 333 \$	946 548 \$	1 678 344 \$	2 929 225 \$
Nombre de personnes	91	196	315	315 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	328 577 \$	1 025 315 \$	1 817 993 \$	3 171 885 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			2 384 733 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			4 957 959 \$

PCSK9 : Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

- Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une proportion de refus liés à l'autorisation initiale réduite de ■ % (pour s'établir à ■ %); cela aboutit à un nombre réduit de patients admissibles aux traitements (69, 148 et 237). Il est également considéré que les parts de marché de l'alirocumab et de l'évolocumab demeureraient stables (alirocumab : 30, 30 et 30 %; evolocumab : 70, 70 et 70 %).
- Les estimations sont réalisées selon l'hypothèse découlant de l'avis des experts consultés voulant qu'un supplément d'environ 15 % de patients pourrait être admissible à un traitement par un inhibiteur de la PCSK9 à la suite de la modification de l'indication reconnue et en considérant une proportion plus importante de patients satisfaisant le critère de renouvellement de l'autorisation de remboursement (pour un total de 226, 280 et 334 patients admissibles).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement des patients atteints d'HFHe. Il convient de noter que la présente analyse d'impact budgétaire ne porte que sur les patients concernés par la modification de l'indication reconnue pour le paiement. Ainsi, les coûts bruts de 2,9 M\$ s'ajoutent à ceux qui seraient liés à l'indication actuellement reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab, qui sont estimés être de l'ordre 27 M\$ pour le traitement de 2 038 patients sur 3 ans.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Praluent^{MC} et de Repatha^{MC} en hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), sur les listes des médicaments.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'alirocumab et l'évolocumab a déjà été reconnue par l'INESSS, lors de leur évaluation respective.
- Les modifications proposées permettent d'assurer une cohérence entre les exigences de l'indication de paiement et la plus récente définition de l'HFHe des sociétés savantes au Canada.
- Ce changement n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses pharmacoéconomiques appréciées antérieurement et dans lesquelles, il convient de rappeler, l'INESSS n'avait pas été en mesure d'évaluer leur efficacité par rapport aux statines seules.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab aurait pour effet d'augmenter les dépenses nettes d'environ 3,2 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, pour le traitement de 315 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification des critères de remboursement de l'alirocumab et l'évolocumab en HFHe constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de l'alirocumab ainsi que sur celui de l'évolocumab et ne tiennent pas compte de leurs ententes d'inscription confidentielles respectives. Cependant, il est considéré que tout rabais ou ristourne devrait également s'appliquer à la nouvelle indication reconnue pour le paiement, ce qui aurait pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.
- Dans un souci de concordance, si les modifications de l'indication reconnue pour le paiement en HFHe sont effectuées, il est recommandé d'également modifier celle de l'évolocumab en HFHo. Celle proposée est la suivante :

Repatha^{MC} (indication de paiement pour le traitement de l'HFHo)

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage ~~lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales~~ **chez qui l'utilisation d'au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses**

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

optimales n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire des événements cardiovasculaires et < 2,0 mmol/l en prévention secondaire des événements cardiovasculaires.

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- une concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) > 13 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs de base. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

~~Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 420 mg toutes les 2 semaines.~~

Il est estimé que la modification proposée à l'indication reconnue pour le paiement en HFHo n'entraînerait pas de changement de la conclusion de l'analyse pharmacoéconomique appréciée antérieurement ([INESSS 2016](#)). En ce qui concerne l'impact budgétaire net, selon les statistiques de facturation de la RAMQ concernant le refus de remboursement dans la période s'échelonnant d'octobre 2017 à octobre 2020, la quasi-totalité des demandes de remboursement effectuées ont été par la suite acceptées. Par ailleurs, selon les experts consultés, l'indication actuelle ne soulèverait pas d'enjeu quant à l'admissibilité au traitement, comme c'est le cas pour les patients atteints d'HFHe. Ainsi, aucun élargissement de la taille du marché actuel de l'évolocumab n'est attendu après la modification de cette indication reconnue pour le paiement. Seuls de faibles coûts en lien avec une approbation devancée pourraient en résulter.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et coll. Canadian cardiovascular society position statement on familial hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34:1553-63.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Repatha^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Québec. QC : INESSS; 2016.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Repatha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Praluent^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Québec. QC : INESSS; 2017.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Praluent_HFHe_et_CV_2017_02.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Repatha^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Québec. QC : INESSS; 2018. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Repatha_mini-doseur_HFHo_et_HFHe_2018_02.pdf

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

SUVEXX^{MC}

Migraine

Avis transmis au ministre en janvier 2021

Marque de commerce : Suvexx

Dénomination commune : Sumatriptan (succinate de)/naproxène sodique

Fabricant : Aralez

Forme : Comprimé

Teneur : 85 – 500 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Suvexx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement aigu de la migraine, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Suvexx^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé 85 mg de sumatriptan et 500 mg de naproxène sodique. Le sumatriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} (triptan), qui entraîne notamment une constriction des vaisseaux crâniens et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires. Le naproxène sodique est un analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui inhibe la production des prostaglandines. Cette association est indiquée pour « le traitement ponctuel des crises migraineuses, avec ou sans aura, chez l'adulte ». La dose recommandée est d'un comprimé au début de la douleur migraineuse, avec une posologie maximale de 2 comprimés au total par période de 24 heures, pris à au moins 2 heures d'intervalle. Il s'agit de la première évaluation de Suvexx^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'International Headache Society (IHS) en 2018 (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures, et qui s'accompagne notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Une migraine avec aura est une migraine précédée ou accompagnée de certains symptômes transitoires et d'apparition graduelle, dont des troubles visuels, sensoriels, moteurs ou de langage. Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population rapporte avoir reçu un diagnostic de migraine au courant de l'année, tandis qu'au Québec,

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

cette proportion serait plutôt de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). Finalement, les femmes et les adultes entre 30 et 49 ans sont le plus souvent touchés par cette maladie.

De nombreux médicaments inscrits sur les listes de médicaments peuvent être utilisés afin de traiter ponctuellement les crises aiguës de migraine, notamment des analgésiques simples comme un AINS et l'acétaminophène (Tylenol^{MC} et versions génériques), de même que des médicaments appartenant à la classe des triptans. Parmi les AINS, l'ibuprofène (Advil^{MC} et versions génériques) et le naproxène (Naprosyn^{MC} et versions génériques) figurent parmi les plus fréquemment utilisés dans le traitement de la migraine. Plusieurs études ont démontré que les AINS sont plus efficaces qu'un placebo pour le traitement aigu de la migraine, mais il y a peu de données comparant les AINS entre eux (Mayans 2018). Plusieurs AINS sont inscrits sur les listes sans restriction, dont le naproxène, mais le naproxène sous forme sodique (Anaprox^{MC} et versions génériques) n'a pas été évalué par l'INESSS et n'est pas inscrit. Malgré des différences possibles en ce qui concerne la biodisponibilité des deux formulations de naproxène, ces différences ne se traduiraient pas en bénéfices cliniques; les cliniciens considèrent donc que le naproxène et le naproxène sodique ont une efficacité comparable. Plusieurs triptans sont actuellement inscrits sur les listes, soit le naratriptan (Amerge^{MC} et versions génériques), l'almotriptan (Axert^{MC} et versions génériques), le sumatriptan (Imitrex^{MC} et versions génériques), le rizatriptan (Maxalt^{MC} et versions génériques), l'életriptan (Relpax^{MC} et versions génériques) et le zolmitriptan (Zomig^{MC} et versions génériques). Il y a peu de données comparatives entre les triptans, et la réponse thérapeutique ainsi que la tolérance au traitement varient d'un patient à un autre (Worthington 2013). Globalement, il est estimé que les triptans procurent un soulagement chez environ les deux tiers des patients (Worthington 2013). Le sumatriptan est le triptan qui a été le plus étudié et il est le seul à être offert sous forme d'injection sous-cutanée (Cooper 2020). Par ailleurs, bien que le sumatriptan soit disponible en comprimé de 50 et 100 mg, c'est la dose de 100 mg qui est considérée comme étant la plus efficace (Derry 2014) et, donc, la plus fréquemment utilisée.

Une approche thérapeutique stratifiée est généralement préconisée par les sociétés savantes. Ainsi, les crises de migraine d'intensité légère à modérée sont préférablement traitées par un analgésique simple, alors que les crises d'intensité modérée à grave sont préférablement traitées par des triptans, qui sont des médicaments spécifiques à la migraine. Les lignes directrices canadiennes (Worthington 2013) recommandent l'association d'un AINS avec un triptan, notamment pour les patients souffrant de crises de migraine aiguës, avec ou sans aura, chez qui la réponse à un triptan ou à un AINS, utilisés en monothérapie, est inadéquate dans la plupart des crises.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et fréquent et serait l'une des principales causes d'invalidité mondiale. Plusieurs médicaments pour le traitement ponctuel d'une crise de migraine aiguë sont disponibles, mais leur efficacité et leur durée d'action sont limitées chez certains patients, ce qui peut entraîner une réponse thérapeutique sous-optimale. Un soulagement partiel de la douleur ou une récurrence de la crise de migraine peut mener vers une surconsommation de médicaments et causer, dans certains cas, une céphalée médicamenteuse. De plus, certains patients dont la migraine est accompagnée de nausées ou vomissements nécessitent une voie d'administration qui facilite l'absorption du médicament. Ainsi, malgré le nombre élevé d'options, des médicaments efficaces et bien tolérés sont toujours souhaitables pour les patients réfractaires ou intolérants aux traitements usuels.

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

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude de Brandes (2007) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, des données d'innocuité à long terme (Winner 2007), des données comparatives (Landy 2013, Law 2016) et pharmacocinétiques (Haberer 2010) ont également été considérées.

Plusieurs études n'ont pas été retenues, car elles évaluent l'efficacité de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (Lipton 2009, Mannix 2009, Mathew 2009, Silberstein 2008) ou son effet sur la qualité de vie des patients (Cady 2011, Landy 2007, Taylor 2007, Smith 2007) comparativement à un placebo seulement, ce qui est peu pertinent.

Étude pivot

L'étude de Brandes (2007) regroupe deux essais de phase III à devis identiques, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée maximale de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique à celles du naproxène sodique, du sumatriptan ou d'un placebo sur un total de 3 413 sujets souffrant de migraine, selon les critères diagnostics établis par l'IHS en 2004. Pour être admissibles, les patients devaient avoir deux à six épisodes de migraine par mois d'intensité modérée à grave, avec ou sans aura. Les patients ayant eu recours à un triptan ou à un AINS avant l'étude étaient admissibles. De plus, l'utilisation d'un traitement de secours, à l'exclusion, notamment, des triptans et des AINS, était permise deux heures après la prise du médicament à l'étude, à certaines conditions. Les sujets ayant notamment des antécédents cardiovasculaires étaient exclus. Les sujets ont été répartis pour recevoir une dose de placebo, de naproxène sodique 500 mg, de sumatriptan 85 mg ou de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique 85 – 500 mg, tous administrés par voie orale après une crise de migraine d'intensité modérée à grave.

Il y a six paramètres d'évaluation principaux. Les quatre premiers portent sur le soulagement de la douleur, défini par l'absence de douleur ou la présence d'une douleur légère, l'absence de photophobie, de phonophobie et de nausée, deux heures après la prise; seul le placebo est retenu comme comparateur. Les deux autres paramètres portent sur le maintien complet de l'analgésie (absence de la douleur) sur une durée de 2 à 24 heures après la prise du médicament à l'étude, et ce, sans utilisation de traitement de secours; le naproxène sodique et le sumatriptan en monothérapie sont retenus comme comparateurs. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de la publication de Brandes (2007)

Paramètre d'évaluation ^a	Sumatriptan/ Naproxène sodique ^b (Étude 1 : n = 364) (Étude 2 : n = 362)	Sumatriptan 85 mg (Étude 1 : n = 361) (Étude 2 : n = 362)	Naproxène sodique 550 mg (Étude 1 : n = 356) (Étude 2 : n = 364)	Placebo (Étude 1 : n = 360) (Étude 2 : n = 382)
Soulagement de la douleur 2 h après la prise du médicament ^c				
Étude 1	65 % ^d	55 % ^e	44 %	28 %
Étude 2	57 % ^d	50 % ^e	43 %	29 %
Soulagement complet et maintenu de la douleur ^f				
Étude 1	25 % ^d	16 % ^g	10 % ^h	8 %
Étude 2	23 % ^d	14 % ^g	10 % ^h	7 %

h : Heures

a Résultats exprimés en proportion de sujets.

b L'association fixe comprend du sumatriptan à la dose de 85 mg et du naproxène sodique à la dose de 500 mg.

c Un soulagement de la douleur est défini par une douleur modérée (2) ou grave (3) avant le traitement, passée à une intensité légère (1) ou à l'absence de douleur (0), sans prise de médicament de secours.

d $p < 0,001$ par rapport au placebo.

e $p = 0,009$ et $p = 0,03$ pour l'étude 1 et 2, respectivement, par rapport au sumatriptan/naproxène sodique.

f Soulagement complet de la douleur sur une durée de 2 à 24 heures après la prise du médicament, et ce, sans utilisation de traitement de secours. Un soulagement complet de la douleur est défini par une douleur modérée (2) ou grave (3) avant le traitement, passée à l'absence de douleur (0).

g $p = 0,009$ et $p < 0,001$ par rapport au sumatriptan/naproxène sodique, pour l'étude 1 et 2, respectivement.

h $p < 0,001$ par rapport au sumatriptan/naproxène sodique.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la publication sont les suivants :

- Les résultats sont appuyés par un devis méthodologique de qualité acceptable.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 40 ans en moyenne, 87 % sont de sexe féminin et 61 % ont des migraines d'intensité modérée, c'est-à-dire classifiées 2 sur une échelle de 4 points allant de 0 à 3, 0 étant l'absence de douleur et 3 une douleur grave. Il y a 78 % des personnes admises qui ont eu recours à un triptan et 39 % à un AINS. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel. Toutefois, on ignore la réponse thérapeutique obtenue, ainsi que les combinaisons de traitements utilisées, ce qui est déploré.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est peu pertinent. Une comparaison avec une association libre de triptan et d'un AINS (plutôt que la comparaison avec le sumatriptan et le naproxène sodique seul) aurait permis de mieux positionner l'association fixe dans l'arsenal thérapeutique de la migraine. Mentionnons par ailleurs que les teneurs étudiées de 85 mg de sumatriptan et de 500 mg de naproxène sodique ne sont pas commercialisées au Canada; ces produits sont respectivement commercialisés aux teneurs de 100 mg et de 550 mg.
- Les deux essais rapportés dans la publication évaluent seulement une dose unique de traitement, ce qui est déploré. Les crises migraineuses étant un problème de santé récurrent, l'évaluation de

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

l'efficacité et de l'innocuité à plus long terme, après l'administration de doses répétées, aurait été souhaitable.

- Le fait que les patients avaient comme consigne d'attendre que la migraine soit d'une intensité modérée à grave avant de la traiter diffère de la pratique clinique, ce qui porte atteinte à la validité externe. En effet, en pratique, le patient est avisé de prendre son traitement dès le début de la crise, c'est-à-dire avant que la douleur soit forte.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents. Toutefois, les plus récentes recommandations de l'International Headache Society (Diener 2019) préconisent d'utiliser comme paramètre d'évaluation principal le soulagement complet (absence de la douleur) deux heures après l'administration du traitement, plutôt que le soulagement de la douleur (absence de la douleur ou présence d'une douleur légère). De plus, un coparamètre principal suggéré concerne l'absence d'un ensemble de symptômes liés à la migraine (photophobie, phonophobie, nausée et vomissements) deux heures après l'administration du traitement, au lieu de les analyser séparément comme dans la présente étude.

Les résultats obtenus dans les études montrent qu'une proportion plus élevée de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu un maintien du soulagement complet de la douleur jusqu'à 24 heures après l'administration du traitement, comparativement aux patients du groupe naproxène et du groupe sumatriptan. Bien que cette proportion soit statistiquement significative, l'ampleur de la différence entre l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique et le sumatriptan, soit 9 %, est jugée modeste et non cliniquement significative. De façon similaire, bien qu'exploratoire, une proportion plus importante de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu un soulagement complet de la douleur deux heures après l'administration du traitement, comparativement à ceux ayant reçu le sumatriptan, mais l'ampleur de la différence (7 à 9 %) est également modeste. Finalement, un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu l'absence de photophobie et phonophobie deux heures après l'administration du traitement, dans les deux études, comparativement au placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu l'association sumatriptan/naproxène sodique a obtenu l'absence de nausée, comparativement au placebo dans l'étude 1 seulement, ce qui limite l'interprétation des paramètres principaux de l'étude 2. Les experts soulignent que les résultats d'efficacité de l'association sumatriptan/naproxène sodique contre placebo sont considérés comme peu informatifs.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de l'association sumatriptan/naproxène sodique sont, notamment, les étourdissements, la paresthésie, la somnolence et la nausée. La fréquence de survenue des effets indésirables est similaire entre le groupe de patients ayant reçu l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (27 et 26 %, étude 1 et 2 respectivement) et le sumatriptan (24 et 28 %, étude 1 et 2 respectivement). Il importe de rappeler que cette étude porte sur une dose unique et que les patients avec des comorbidités cardiovasculaires étaient exclus; par conséquent, l'incidence des effets indésirables en contexte de vie réelle pourrait différer.

Innocuité à long terme

L'étude de Winner (2007) est une étude de phase III, multicentrique, à devis ouvert et non comparative, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (85 – 500 mg) chez des sujets ayant des crises de migraine d'intensité

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

modérée à grave. Cette étude a été réalisée sur 600 adultes âgés de 18 à 65 ans qui ont 2 à 8 épisodes de migraine par mois. Plusieurs critères d'exclusion figuraient au protocole de l'étude, dont les comorbidités cardiovasculaires. Les patients admissibles pouvaient prendre une deuxième dose de traitement deux heures après la première, si la douleur persistait. Les éléments principaux qui ont été relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il y a 73 et 64 % des patients qui ont complété 6 et 12 mois d'étude, respectivement. De plus, on observe une médiane de 68 doses utilisées par les patients ayant complété toutes les 52 semaines de l'étude.
- La majorité des patients, soit 70 %, a été soulagée par une seule dose de traitement par crise.
- Il y a 27 % des patients qui ont rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement. La nausée, la dyspepsie, la douleur abdominale, les étourdissements et les paresthésies sont parmi les plus fréquents.
- Il y a 21 % des patients ayant eu recours à une deuxième dose de traitement qui ont rapporté un effet indésirable dans les 24 heures suivant la prise, comparativement à 32 % de ceux qui ont eu recours à une seule dose. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la prise de deux doses de traitement sont notamment la nausée, la dyspepsie et les étourdissements.
- Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude et il y a eu la survenue d'un syndrome coronarien aigu probablement lié au traitement.

Ainsi, les résultats obtenus suggèrent que l'association fixe de sumatriptan/naproxène est bien tolérée à long terme. Une comparaison de l'innocuité de cette association avec un traitement actif aurait toutefois été souhaitable.

Données comparatives

L'étude de Landy (2013) est une étude pragmatique, comparative, à devis ouvert et croisé. Elle a pour but d'évaluer la satisfaction des patients ayant recours à l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique comparativement à une association libre de sumatriptan et de naproxène sodique. Les 50 patients inclus ont traité leurs crises de migraine d'intensité variable durant 3 mois par l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique (85 – 500 mg) et durant 3 mois par l'association libre, qui consiste en 100 mg de sumatriptan et en 440 mg de naproxène sodique. La satisfaction des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire révisé *Patient Perception of Migraine Questionnaire* (PPMQ-R). Cette échelle validée évalue la satisfaction des patients 24 heures après l'administration du traitement en utilisant 4 domaines, soit l'innocuité, l'efficacité, la fonctionnalité et la facilité de prise.

Les éléments principaux qui ont été relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il n'y a pas de différence significative sur tous les paramètres évalués entre les deux traitements, dont le paramètre d'évaluation principal, qui est la satisfaction globale ($p = 0,054$), et les paramètres évaluant l'efficacité et l'innocuité globales.
- Il importe de mentionner qu'il y a une différence en faveur de l'association fixe en ce qui concerne la sous-échelle évaluant la facilité de prise. Toutefois, l'effet de cette différence en pratique réelle et à long terme demeure inconnu. Finalement, les limites méthodologiques de l'étude limitent l'interprétation des résultats obtenus.

La publication de Law (2016) est, quant à elle, une revue systématique ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sumatriptan à la dose de 50 ou 85 mg et du naproxène 500 mg lorsque pris en association

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

libre ou fixe pour le traitement aigu de migraines d'intensité variable comparativement au placebo, au sumatriptan et au naproxène administrés en monothérapie. Les 12 études retenues pour l'analyse incluent les données de 3 663 patients ayant reçu une association libre ou fixe des traitements, 3 682 patients ayant reçu un placebo, 964 patients du sumatriptan et 982 patients du naproxène. Les résultats suggèrent que l'association libre ou fixe de sumatriptan et de naproxène sodique est supérieure au sumatriptan, au naproxène et au placebo quant au soulagement complet de la douleur deux heures après l'administration du traitement, et ce, peu importe la dose de sumatriptan utilisée dans la combinaison ou l'intensité de la migraine. Bien que l'association soit statistiquement plus efficace que le sumatriptan en monothérapie, les auteurs mentionnent que l'ampleur du bénéfice est modeste. Par exemple, 58 % des patients traités par une combinaison obtiennent un soulagement partiel (de modérée ou grave à légère) ou complet de la douleur deux heures après le traitement, comparativement à 52 % de ceux traités par sumatriptan en monothérapie. Finalement, les effets indésirables tels qu'étourdissements, somnolence et dyspepsie sont plus fréquents avec le sumatriptan en monothérapie ou en association qu'avec le placebo ou le naproxène, mais sont globalement considérés comme étant d'intensité légère à modérée.

Données pharmacocinétiques

Des données pharmacocinétiques (Haberer 2010) ont été considérées. Ces dernières montrent notamment qu'il y a certaines différences entre certains paramètres pharmacocinétiques après la prise de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique comparativement au sumatriptan seul, par exemple, un délai plus court pour atteindre la concentration maximale de sumatriptan lorsque dans l'association fixe. Toutefois, ces différences ne s'étant pas traduites en bénéfices cliniques démontrés dans le cadre d'une étude de phase III, ces constats n'ont pas eu de poids dans l'évaluation.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les experts consultés, les données épidémiologiques seraient probablement sous-estimées en raison d'une proportion non négligeable de patients qui ne consultent pas pour la prise en charge de leurs migraines. Les migraines sans aura sont les plus fréquentes et leur traitement est similaire à celles avec aura, à l'exception de la migraine hémiplégique, pour laquelle l'utilisation des triptans est contre-indiquée. Lorsque les patients ne sont pas soulagés par la prise de médicaments en vente libre tels que l'acétaminophène ou l'ibuprofène, du naproxène 500 mg leur est prescrit comme traitement d'une crise migraineuse. Les cliniciens notent que le naproxène sodique 550 mg a une efficacité similaire à celle du naproxène 500 mg en pratique.

Les triptans sont généralement utilisés lorsque le naproxène est inefficace. Toutefois, lorsqu'un triptan est inefficace ou mal toléré, un autre agent de la même classe est tenté, car une variation individuelle dans la réponse est observée en pratique. L'association libre d'un triptan et d'un AINS est envisagée lorsqu'une monothérapie est insuffisante, ce qui survient chez environ 20 à 25 % des patients. En pratique clinique, bien que l'association libre de rizatriptan avec le naproxène soit utilisée depuis longtemps,

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

plusieurs combinaisons de triptans et d'AINS sont envisageables. Ces associations sont généralement bien tolérées, mais la prise répétée d'un AINS pourrait causer une irritation gastrique. C'est pourquoi, en cas d'un soulagement partiel de la douleur migraineuse deux heures après la prise d'une combinaison d'un triptan et d'un AINS, les cliniciens recommandent de reprendre seulement le triptan. La flexibilité du choix de l'AINS et du triptan, de même que de l'agent choisi en cas de retraitement, est un avantage que ne permet pas un comprimé comprenant une association fixe d'agents. En effet, une association fixe n'offre pas de flexibilité en fonction de la réponse, ce qui est déploré. La crainte d'effets indésirables supplémentaires, dont des effets gastro-intestinaux en cas d'utilisation concomitante de l'association sumatriptan/naproxène sodique avec un AINS en vente libre ou en cas de surutilisation du comprimé d'association, a également été soulevée. Les cliniciens sont d'avis que, pour combler le besoin de santé identifié, de nouvelles classes thérapeutiques devraient être envisagées et il y a peu d'intérêt pour une association fixe de deux traitements homologués.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Suvexx^{MC} pour le traitement aigu de la migraine, n'est pas reconnue.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Bien que l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique soit notamment plus efficace que le sumatriptan seul quant au soulagement complet et soutenu de la douleur 2 à 24 heures après la prise du traitement, l'ampleur du bénéfice est jugée cliniquement modeste. Ainsi, l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique ne se distingue pas de façon marquée d'un de ses constituants pris de façon individuelle.
- Il n'y a pas d'étude qui compare l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique à une association libre de triptan avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- Le profil d'innocuité de l'association fixe sumatriptan/naproxène sodique est acceptable. Toutefois, peu de patients des études cliniques ont eu recours à une deuxième dose et les patients avec des comorbidités cardiovasculaires étaient exclus.
- Dans un contexte réel de soins, les risques d'effets indésirables pouvant survenir après la prise rapprochée et répétée de deux comprimés de l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique, ou après l'utilisation concomitante de cette association avec un AINS en vente libre, sont préoccupants.
- La commodité pour le patient d'avoir en un seul comprimé un triptan et un AINS est contrebalancée par le manque de flexibilité qu'offre l'association fixe. En effet, une association fixe ne permet pas, par exemple, d'éviter la composante AINS lorsqu'une prise répétée rapprochée du triptan est souhaitée.
- Les données actuelles ne montrent pas que l'association fixe de sumatriptan/naproxène sodique comblerait un besoin de santé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et coll.** Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. JAMA 2007;297:1443-54.
- **Aralez.** Monographie du produit Suvexx^{MC}. Révisé le 3 avril 2020. 49 p. Disponible à : <https://www.aralez.ca/fr/wp-content/uploads/2020/03/Suvexx-PM-FR-February2020.pdf>
- **Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, et coll.** Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. Headache 2011;51(5):664-73.
- **Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et coll.** Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. Headache 2015;55(Suppl 4):221-35.
- **Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, et coll.** The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. Postgrad Med 2020;132(7):1-9.
- **Derry CJ, Derry S, Moore RA.** Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014(5):CD009108.
- **Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et coll.** International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. Cephalalgia 2019;39(6):687-710.
- **Haberer LJ, Walls CM, Lener SE et coll.** Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache 2010;50:357-73.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.
- **Landy S, DeRossett SE, Rapoport A, et coll.** Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: Function, productivity, and satisfaction outcomes. MedGenMed 2007;9(2):53.
- **Landy S, Hoagland R, Hoagland D, et coll.** Sumatriptan/naproxen sodium combination versus its components administered concomitantly for the acute treatment of migraine: a pragmatic, crossover, open-label outcomes study. Ther Adv Neurol Disord 2013;6(5):279-86.
- **Law S, Derry S and Moore RA.** Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016;4(4):CD008541.
- **Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, et coll.** Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia 2009;29(8):826-36.
- **Mannix LK, Martin VT, Cady RK, et coll.** Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009;114(1):106-13.
- **Mathew NT, Landy S, Stark S, et coll.** Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. Headache 2009;49(7):971-82.
- **Mayans L, Walling A.** Acute migraine headache: treatment strategies. Am Fam Physician 2018;97(4):243-51.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. Health Rep 2014;25(6):10-6.
- **Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, et coll.** Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. Neurology 2008;71(2):114-21.
- **Smith T, Blumenthal H, Diamond M, et coll.** Sumatriptan/Naproxen sodium for migraine: efficacy, health related quality of life, and satisfaction outcomes. Headache 2007;47(5):683-92.
- **Taylor FR, Heiring J, Messina E, et coll.** Sumatriptan/Naproxen Sodium as early intervention for migraine: effects on functional ability, productivity, and satisfaction in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Outcomes Manage 2007;14(4): 195-204.
- **Winner P, Cady RK, Ruoff G, et coll.** Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. Mayo Clin Proc 2007;82(1):61-8.

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

- **Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et coll.** Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. Can J Neurol Sci 2013;40(5 Suppl 3):S1-S80.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AMGEN	Amgevita	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
AMGEN	Amgevita	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/m (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
AMGEN	Amgevita	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
AMGEN	Repatha	évolocumab	Sol. Inj. S.C. (mini-doseur)	120 mg/ml (3,5 ml)	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Repatha	évolocumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	140 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
ARALEZ	Suvexx	Sumatriptan (succinate de)/naproxène sodique	Co.	85 - 500 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
BGP PHARMA	Hulio	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
BGP PHARMA	Hulio	adallimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
FRESENIUS	Idacio	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
NESTLÉ H.S.	Compleat 1.5	formules nutritives - polymériques avec résidus (intolérance ou allergie)	Liq.	250 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
NESTLÉ H.S.	Compleat 1.5 Pédiatrique	formules nutritives - polymériques avec résidus (intolérance ou allergie)	Liq.	250 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj. S.C (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj.S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj.S.C. (ser)	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification de l'indication reconnue des agents biologiques Modification de l'indication reconnue d'Humira ^{MC}

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
SANOIHAVEN	Praluent	alirocumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	75 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANOIHAVEN	Praluent	alirocumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	150 mg/ml	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique

