

DÉTECTION DE L'INFLIXIMAB ET DES ANTICORPS ANTI-INFLIXIMAB AVEC ELISA OU AVEC CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE À HAUTE PERFORMANCE (RÉFÉRENCE – 2013.03.009)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur

- Hôpital Maisonneuve Rosemont (HMR)
- Hôpital Saint-Luc du CHUM

1.2 Date de transmission de la demande d'examen au MSSS

- HMR : 24 juillet 2013
- Hôpital Saint-Luc du CHUM : 28 septembre 2013

1.3 Date de réception de la demande à l'INESSS : 1^{er} novembre 2013

1.4 Date de transmission de l'avis au ministre : 28 février 2014

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par les demandeurs ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCES

2.1 Nom de la technologie

Essai immuno-enzymatique de type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) avec résultat quantitatif pour l'infliximab (IFX), et résultat semi-quantitatif pour la détection des anticorps anti-IFX.

Mesure quantitative par chromatographie liquide à haute performance (*high performance liquid chromatography* - HPLC) par essai « *homogeneous mobility shift assay* – HMSA » pour la détection de l'IFX et des anticorps anti-IFX.

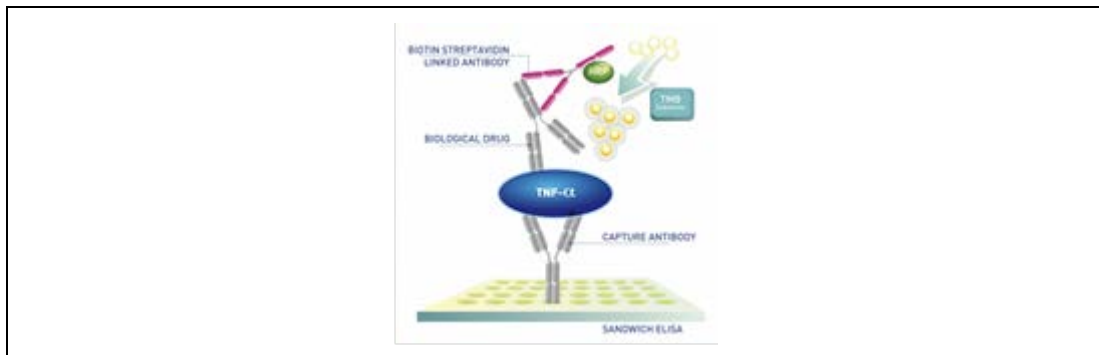
2.2 Description brève des technologies et précisions techniques et cliniques

Deux tests distincts sont utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement avec l'IFX : l'évaluation des niveaux sériques d'IFX et celle des anticorps anti-IFX. Les demandeurs ont proposé deux approches techniques différentes.

ELISA

La mesure quantitative du niveau sérique d'IFX présent dans l'échantillon est réalisée avec la trousse Promonitor®-IFX (Proteomika S. L., filiale de Progenika Biopharma S.A., Espagne). Il s'agit d'un essai ELISA (sur support solide) qui consiste à permettre l'hybridation de l'IFX libre présent dans le sérum au TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) fixé sur un support solide (micropuits) par l'intermédiaire d'un anticorps. La quantification est effectuée après l'hybridation d'un deuxième anticorps monoclonal, couplé à l'enzyme HRP et dirigé contre la portion IFX des complexes IFX/TNF α fixés sur le support. Une réaction enzymatique utilisant un chromogène (TMB¹) permet alors la quantification du nombre de complexes TNF α /IFX en évaluant l'intensité de la réaction colorimétrique par spectrophotométrie et à l'aide d'une courbe de calibration. Le signal obtenu est proportionnel à la quantité d'IFX dans l'échantillon du patient.

Figure 1 Illustration des complexes immuno-enzymatiques formés lors de l'essai ELISA



Source : tirée de http://www.proteomika.com/index.php?option=com_content&task=view&lang=en&id=318&Itemid=293.
Figure reproduite avec l'autorisation de Progenika Biopharma S.A.

La mesure semi-quantitative des anticorps anti-IFX est réalisée avec la trousse Promonitor®-anti-IFX. Ce test ELISA permet de quantifier les taux d'anticorps anti-IFX. La procédure est similaire à la précédente, à la différence que le signal obtenu est proportionnel à la quantité d'anticorps dirigés contre l'IFX dans l'échantillon du patient.

Pour des raisons d'efficacité, ces analyses seront automatisées sur le DSX System de la compagnie Dynex Magellan Biosciences (plateforme analytique permettant l'automatisation des immuno-essais de type ELISA).

Un programme de contrôle externe sera mis en place au début de 2014.

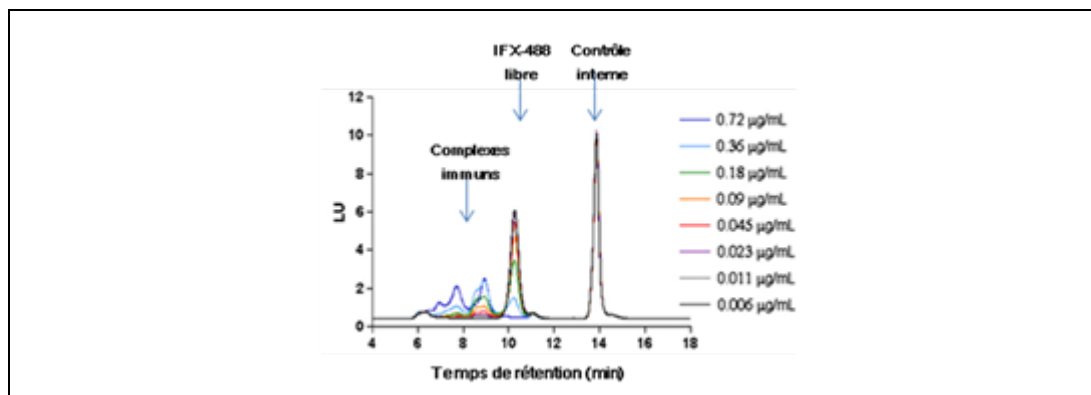
HPLC-HMSA

Les deux analyses utilisent cette technique avec une approche similaire. L'essai utilise des molécules d'IFX (pour la quantification des anti-IFX) ou de TNF α (pour la quantification de l'IFX) couplées à l'Alexa fluor 488. En fonction de l'analyse désirée, l'une ou l'autre des molécules est incubée avec le sérum de patients traités. La formation et la quantification de

1. TMB : 3,3', 5,5'-Tetramethylbenzidine.

complexes TNF α -488/IFX ou IFX-488/anti-IFX est alors évaluée par HPLC. Les complexes formés apparaissent sous la forme de pics tardifs en comparaison avec le pic du substrat seul. Le calcul des proportions d'IFX ou TNF α libres versus ce qui est séquestré sous la forme de complexes permet la quantification d'IFX ou des anticorps anti-IFX.

Figure 2 Profil de résolution de l'électrophorèse HPLC illustrant le temps de rétention des complexes anti-IFX/IFX-488 versus IFX-488 libre



Source : adapté de Wang *et al.*, 2012. Figure reproduite avec l'autorisation de l'auteur.

Wang et ses collaborateurs [2012] rapportent que leur procédure, qui inclut une étape de dissociation acide entre l'IFX et les anti-IFX potentiellement présents dans le sérum des patients, réduit les interférences et permet d'effectuer l'analyse sans tenir compte du moment de la dernière prise de médicament, contrairement aux essais ELISA qui seraient sujets aux interférences causées par l'IFX libre. La présence de ce dernier pourrait causer une réaction croisée empêchant la détection optimale des anti-IFX.

Selon le demandeur, il n'existe pas de programme de contrôle externe pour ce test.

2.3 Société ou développeur

La méthode ELISA a été décrite par Engvall et Perlmann [1971]. Plusieurs trousse ELISA sont disponibles pour ce test.

La méthode HPLC-HMSA a été décrite par Wang et ses collaborateurs [2012].

2.4 Licences : ne s'applique pas (ELISA et HPLC-HMSA).

2.5 Brevet, le cas échéant

ELISA : ne s'applique pas.

HPLC-HMSA : la méthode décrite par Wang et ses collaborateurs [2012] est probablement semblable à celle utilisée par Prometheus Therapeutics and Diagnostics (États-Unis) pour le test Anser®-IFX. Cette compagnie a déposé un brevet pour ce test.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

ELISA : l'analyse ne repose pas sur des trousse homologuées par Santé Canada. Les trousse sont homologuées par l'Union européenne (CE Mark).

HPLC-HMSA : utilise la trousse Alexa Fluor d'Invitrogen (Frederick, CA) employée comme fluorochrome sur plusieurs anticorps déjà homologués par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée

ELISA : 155,10 (estimée en 2013).

HPLC-HMSA : 65,33 (estimée en 2013).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEU DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

L'IFX est un médicament d'exception au Québec, spécifiquement indiqué pour les maladies de gravité modérée et sévère suivantes : maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile et spondylite psoriasique. Il est aussi indiqué pour une forme grave de psoriasis en plaques chroniques [RAMQ, 2013]. Les patients ciblés par les analyses à l'étude sont ceux qui présentent une résistance primaire ou secondaire à l'IFX et ceux présentant une réponse sous-optimale. En effet, 30 % des patients ne répondent pas à une thérapie anti-TNF α . De plus, entre 20 et 60 % de ceux qui présentent une réponse primaire développent une résistance secondaire [Nanda *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2012].

3.2 Description des maladies visées

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin, idiopathique, qui peut affecter l'ensemble du tractus gastro-intestinal [Peppercorn, 2013]. Les manifestations cliniques sont variables et peuvent inclure la fatigue, la diarrhée prolongée avec des douleurs abdominales, la perte de poids, la fièvre et la rectorragie. La maladie est caractérisée par des exacerbations intermittentes suivies de périodes de rémission [Peppercorn, 2013]. Une étude sur l'épidémiologie de la maladie de Crohn au Québec a rapporté une prévalence normalisée pour l'âge et le sexe de 189,7 cas pour 100 000 personnes entre 1993 et 2002, et une incidence normalisée pour l'âge et le sexe de 20,2 cas/100 000 personnes-années pour la période 1998-2000 [Lowe, 2009].

L'arthrite rhumatoïde (AR) est une maladie chronique, systémique et inflammatoire d'étiologie inconnue, qui affecte principalement les articulations. Bien qu'elle puisse guérir, l'AR peut entraîner la destruction des articulations et des déformations si elle n'est pas contrôlée. Chez les patients qui ne répondent pas au traitement, une incapacité importante peut se manifester dans les 10 à 20 ans après le diagnostic [Venables et Maini, 2012]. L'AR a un effet important sur la capacité fonctionnelle du patient et sur sa qualité de vie, et elle est associée à une mortalité accrue [Tarride *et al.*, 2013; Venables et Maini, 2013]. La prévalence de l'AR au Canada est autour de 1 % de la population [Tarride *et al.*, 2013; Alliance de l'arthrite du Canada, 2011; Badley et Desmeules, 2003].

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie inflammatoire chronique progressive caractérisée par la douleur, la raideur des articulations et une perte progressive de la mobilité rachidienne qui peut entraîner de graves limitations fonctionnelles [Kobelt *et al.*, 2006]. Il existe une corrélation entre la prévalence de l'antigène HLA-B27 et la prévalence de la SA [Yu, 2012]. La prévalence et l'incidence sont difficiles à estimer et elles sont variables en fonction de la communauté ou de la région (par exemple, on rapporte des prévalences allant de 1,1 % à 7,5 % dans diverses communautés américaines, et l'incidence pourrait varier de 1,5 par 100 000 à 10 par 100 000 personnes-années dans différents pays européens) [Yu, 2012].

Le psoriasis est une maladie chronique systémique, auto-immune et inflammatoire, qui affecte environ 1 million de Canadiens. Environ un tiers sont considérés comme des cas de modérés à graves [Wasel *et al.*, 2009]. Le psoriasis peut avoir un effet important sur la qualité de vie, il est associé à un risque accru de comorbidités (p. ex. l'obésité, le diabète de type 2) et il a des conséquences psychologiques, financières et sociales négatives [Wasel *et al.*, 2009].

Le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF α) joue un rôle central dans la pathogenèse de ces maladies [Kopylov *et al.*, 2012; Suryaprasad et Prindiville, 2003]. Les molécules protéiques telles que l'IFX (un anticorps monoclonal chimérique humain-murin) qui bloquent le TNF α , sont efficaces pour réduire l'activité de la maladie inflammatoire [Tracey *et al.*, 2008]. Toutefois, dans un grand nombre de cas, on observe une perte de réponse dont la raison n'est pas toujours connue, quoique la formation d'anticorps anti-IFX semble jouer un rôle important. La formation de ces anticorps principalement dirigés contre la portion murine de l'IFX est rapportée par jusqu'à 60 % des patients. Ils peuvent apparaître dès la première dose et peuvent persister jusqu'à 4,5 ans après l'interruption de la thérapie. Il a été rapporté que ces anticorps augmentaient la clairance du médicament ou le neutralisaient. Un certain nombre d'études associent de faibles niveaux d'IFX à une perte de réponse clinique, une diminution de la qualité de vie et une augmentation des coûts reliés aux soins de santé.

3.3 Nombre de patients visés

Selon les données de la RAMQ, le nombre de patients sous traitement avec infliximab au Québec a augmenté de 98 en 2002 à 2992 en 2013. Pas moins de 80 de ces cas (< 3 %) sont pédiatriques (17 ans et moins). Du nombre total, 58 % de patients étaient atteints de la maladie de Crohn, 18 % d'AR, 10 % de SA et 8 % de psoriasis. Le diagnostic des 6 % résiduels était inconnu. En considérant l'augmentation annuelle moyenne observée dans le nombre de patients prenant l'infliximab au cours des trois dernières années (10,2 %), et en supposant qu'aucune nouvelle indication ne sera ajoutée pour ce traitement, le nombre attendu de patients qui prennent ce médicament pourrait être de 3297 en 2014, de 3633 en 2015 et de 4004 en 2016. Selon le demandeur, le nombre prévu de tests pour le Québec sera d'environ 280 par an.

Une revue de 16 études sur la maladie de Crohn, comprenant 2236 patients qui ont représenté 6284 années de suivi, a estimé que 37 % des patients ont eu une perte de réponse à l'IFX pendant la période de traitement observée et que le risque de perte de la réponse à l'IFX est de 13 % par patient-an [Gisbert et Panés, 2009]. Le pourcentage de patients traités par infliximab et qui sont testés varie d'un centre à l'autre; globalement, 20 % des patients seraient testés chaque année². Cela impliquerait 598 essais en 2013. Toutefois, ce pourcentage pourrait augmenter si le test est inclus dans le Répertoire. Selon l'information fournie par le MSSS, 236 tests ont été envoyés à Prometheus Therapeutics and Diagnostics entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 décembre 2013³.

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Rhumatologues, dermatologues, gastro-entérologues, immunologues.

2. Communication personnelle avec le Dr Raymond Lahaie (Hôpital Saint-Luc du CHUM); le 13 janvier 2014.

3. Information fournie par le MSSS, Québec, le 12 novembre 2013.

3.5 Modalités d'administration du test

Le prélèvement est effectué à l'hôpital, à l'aide d'une ponction veineuse.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Il s'agit d'analyses qui remplaceront les envois hors Québec.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Les résultats du test, ainsi que les résultats cliniques (activité de la maladie), servent à évaluer l'efficacité du traitement avec l'IFX, à prédire les réactions liées au traitement et à évaluer la perte de réponse clinique au traitement.

Actuellement, les analyses sont réalisées hors Québec.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Les effets secondaires liés à la médication, l'absence de réponse primaire ou la pharmacorésistance secondaire sont des problèmes fréquemment rencontrés avec les agents anti-TNF, et qui compromettent l'optimisation du traitement [Martin du Pain *et al.*, 2009]. Ces problématiques ont des répercussions importantes sur l'état de santé des patients et elles engendrent des coûts supplémentaires pour le système de santé. Les tests proposés permettraient d'améliorer le traitement (p. ex. augmenter la dose, changer le médicament) et la gestion clinique des maladies, de réduire le recours à d'autres services de santé (p. ex. visites à l'urgence, hospitalisations, visites chez le médecin) ainsi que d'améliorer l'aspect coût-efficacité du traitement [Adisen *et al.*, 2010; Afif *et al.*, 2010].

Bien que l'utilité clinique et l'avantage de performance relative de l'ELISA versus la HPLC-HMSA n'aient pas été clairement démontrés, il existe un avantage technique avec la HPLC-HMSA en ce qu'elle peut être administrée à n'importe quel moment pendant le cycle de traitement du patient, tandis que la mesure des niveaux creux de IFX avec ELISA requiert un prélèvement juste avant la prochaine dose.

4.4 Coût de la technologie et des options

Selon l'information fournie par les demandeurs, la valeur pondérée du test ELISA est de 155,10, et celle du test HPLC-HMSA est de 65,33.

Le laboratoire du demandeur du test ELISA possède déjà l'équipement nécessaire et le personnel qualifié pour faire ces analyses. Aucun programme commercial de contrôle de la qualité n'est disponible pour les analyses ELISA dont il est question dans cet avis. Toutefois, le demandeur a mis en place un programme d'échange d'échantillons avec le laboratoire GD Diagnostics spécialisés, qui commencera au premier trimestre de 2014. Chaque laboratoire assumera donc le coût de 8 analyses supplémentaires par année.

Pour le test HPLC-HSMA, le laboratoire du demandeur possède déjà l'équipement nécessaire et le personnel qualifié pour effectuer l'analyse, mais la valeur pondérée n'inclut pas le coût d'un programme de contrôle externe puisqu'il n'a pas encore été mis en place par le demandeur.

Présentement, les tests sont envoyés à l'extérieur du Québec, principalement à Prometheus

Therapeutics and Diagnostics aux États-Unis. Selon l'information fournie par le MSSS, le coût total des 236 essais réalisés entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 décembre 2013 était de 261 888 \$⁴. La majeure partie de ce coût correspond à 108 essais Anser®IFX (206 275 \$) et le reste (55 613 \$) est attribué à 128 tests ELISA. Le coût unitaire de l'essai Anser®IFX varie entre 1400 \$ et 2500 \$, et celui de l'ELISA varie entre 225 \$ et 400 \$.

Si on tient compte de la valeur pondérée du test effectué localement, environ 1700 analyses ELISA et 4000 analyses HPLC-HMSA peuvent être faites localement pour la somme allouée aux 236 analyses faites hors Québec.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Il existe d'autres méthodes décrites dans la littérature scientifique pour mesurer l'IFX et l'anti-IFX : essai radio-immunologique en phase liquide, essai du gène rapporteur et essai immuno-enzymatique [Steenholdt *et al.*, 2013]. Aucune de ces méthodes n'est incluse dans le Répertoire.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Une méta-analyse de 7 études sur la maladie de Crohn (au total 11 études incluses) montre un risque élevé de « perte de la réponse » en présence d'anticorps anti-IFX chez les patients atteints de maladie de Crohn (RR : 3,2, IC à 95 % : 1,9 à 5,5; $p < 0,0001$). Les études étaient hétérogènes (I^2 : 73 %). En combinant les résultats de 3 études, on observe une différence significative dans les niveaux minimaux d'IFX sérique (creux de la concentration sérique observable juste avant l'administration d'une dose) entre les patients qui avaient des anticorps positifs et ceux qui avaient des anticorps négatifs anti-IFX (différence moyenne standardisée : - 0,8, IC à 95 % : - 1,2 à - 0,4; $p < 0,0001$). Par ailleurs, 8 des 11 études ont utilisé le test ELISA, 2 ont employé un dosage radio-immunologique, et la technique n'est pas mentionnée dans une étude [Nanda *et al.*, 2013]. Une revue systématique de 13 études sur l'utilité clinique de tester les niveaux d'anticorps contre les anti-TNF α dans la maladie de Crohn [Chaparro *et al.*, 2012] a rapporté une relation étroite entre la concentration d'anti-TNF α et le maintien de la réponse thérapeutique. Les auteurs ont indiqué que le rôle des anticorps dans la perte de la réponse semble être limité à leur effet favorisant la clairance du médicament. Le risque de réactions d'injection, mais pas de réactions d'hypersensibilité retardée, est plus élevé chez les patients présentant des anticorps contre l'anti-TNF α . Les auteurs ont conclu que le dosage d'anti-TNF α et des anticorps semble utile pour le monitoring thérapeutique de l'IFX dans le but d'optimiser le traitement et d'améliorer la gestion clinique des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Sur les 13 études incluses, 10 ont mesuré les taux sériques d'anticorps et leurs effets sur l'efficacité. Toutefois, les méthodes utilisées pour mesurer les anticorps dans les études n'ont pas été précisées.

La relation entre la présence d'anticorps anti-IFX et la perte de la réponse thérapeutique a été évaluée dans une étude pilote de 15 patients atteints de psoriasis [Adisen *et al.*, 2010]. Une trousse ELISA a été utilisée pour analyser la présence d'anticorps, et l'efficacité clinique

4. Information fournie par le MSSS, Québec, le 12 novembre 2013.

a été évaluée avec le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI⁵). La durée totale du suivi n'était pas claire. Parmi les patients dont les anticorps étaient négatifs, 10 avaient reçu, en moyenne, $5,9 \pm 3,2$ perfusions d'IFX comparativement à $9,0 \pm 5,2$ perfusions d'IFX chez les 5 patients ayant des anticorps positifs. Les scores PASI étaient significativement plus faibles dans le groupe « anticorps négatifs » à la fin du suivi ($5,3 \pm 2,4$ versus $10,0 \pm 4,9$, $p = 0,02$).

Une étude prospective a évalué la relation entre les taux sériques de TNF α et la réponse clinique chez 55 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par IFX [Edrees *et al.*, 2005]. L'activité clinique de la maladie a été évaluée avec le score de Ritchie⁶. Les anticorps IFX ont été mesurés en utilisant un test ELISA de compétition immédiatement avant et de 9 à 11 jours après avoir reçu l'IFX. Les taux sériques moyens de TNF α après la perfusion ont été plus élevés dans le groupe avec maladie active (score de Ritchie > 10) par rapport au groupe avec maladie inactive (score de Ritchie ≤ 10) ($76,6 \pm 93,4$ ng/ml vs $26,4 \pm 7,9$ ng/ml, $p < 0,01$).

Une étude rétrospective de 51 patients consécutifs atteints d'AR a évalué la relation entre les anticorps anti-IFX et la réponse clinique [Haraoui *et al.*, 2006]. Les concentrations d'IFX ont été mesurées en utilisant la méthode ELISA. La durée totale de suivi n'était pas claire. Les patients ont été séparés en deux groupes : le groupe 1 ($n = 19$) incluait ceux qui ont atteint et maintenu une réponse clinique à l'infliximab à une dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines, et le groupe 2 ($n = 32$) comprenait ceux qui ont eu besoin de doses plus élevées. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les données de base ou les caractéristiques cliniques entre les groupes. Des anticorps anti-IFX étaient présents chez 47 % des patients du groupe 2 contre 27 % des patients du groupe 1, avec des concentrations moyennes d'anticorps anti-IFX plus élevées dans le groupe 2 ($18,3 \pm 8,9$ g/ml vs $7,5 \pm 4,8$ g/ml, $p = 0,02$).

Les concentrations sériques résiduelles d'IFX et la réponse clinique au traitement IFX ont été évaluées de façon prospective sur une cohorte de 105 patients atteints d'AR [Wolbink *et al.*, 2005] à l'aide de la méthode ELISA. La réponse clinique a été mesurée par le score d'activité de 28 articulations (DAS28) et les critères de réponse EULAR. Après 14 semaines, 77 patients avaient satisfait aux critères de réponse. Les non-répondeurs avaient des niveaux inférieurs de creux sériques de IFX que les répondeurs – médiane (intervalle interquartile) : 0,5 mg/l (0,2 à 2,2 mg/l) vs 3,6 mg/l (1,4 à 8,2 mg/l), $p = 0,01$.

Aucun article pertinent sur la spondylarthrite n'a été repéré.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Les résultats du test aideront à déterminer l'efficacité du traitement avec l'IFX et à évaluer si une modification de traitement (changement de dose, ajout d'un autre anti-TNF, etc.) est nécessaire afin d'optimiser les réponses thérapeutiques (morbidité, invalidité, qualité de vie et survie), et ce, pour plusieurs maladies.

5. L'indice *Psoriasis Area and Severity* (PASI) [Fredriksson et Petersson, 1978] est utilisé en dermatologie pour surveiller la progression du psoriasis et l'efficacité des traitements. Le score PASI est basé sur le nombre de zones affectées (exemple : tête, bras, tronc, jambes), le pourcentage de la surface de la peau affectée et la gravité des lésions. Le score final varie de 0 (absence de psoriasis) à 72 (psoriasis grave).

6. L'indice articulaire de Ritchie (RAI) est une mesure pour l'évaluation de la douleur articulaire chez les patients souffrant de la polyarthrite rhumatoïde. C'est la somme des degrés de sensibilité de chaque articulation (0 = pas de douleur, 1 = douleur à la palpation, 2 = douleur et sursaut, et 3 = sursaut et retrait) provoquée par une pression ferme sur la périphérie de l'articulation de 53 joints articulaires (par exemple les épaules, coudes, poignets, hanches).

Une étude rétrospective a été réalisée sur 155 patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin, qui avaient des anticorps anti-IFX. Les concentrations d'IFX mesurées au cours de leur suivi indiquaient que, sur les 177 tests qui ont été réalisés dans ce groupe de patients, les résultats ont eu un effet sur les décisions de traitement dans 73 % des cas, en particulier à l'égard des décisions de modifier le traitement ou d'augmenter la dose [Afif *et al.*, 2010].

Une étude de surveillance de la concentration d'IFX pour contrôler l'activité de l'AR chez 24 patients [Mulleman *et al.*, 2009] a comparé les décisions de traitement prises en utilisant l'outil DAS28 (nombre d'articulations gonflées et douloureuses, appréciation globale de l'état de santé par le patient et vitesse de sédimentation ou protéine C réactive) avec celles prises en utilisant des mesures d'anticorps anti-IFX (ELISA) ainsi que les résultats cliniques. Les patients ont été suivis pendant quatre visites consécutives. La décision thérapeutique à l'occasion de la deuxième visite diffère de celle prise au moment de l'évaluation initiale chez 12 patients (50 %). Les 6 patients qui avaient diminué la dose sont revenus au dosage initial, 4 des 13 patients qui avaient maintenu le dosage ont eu une augmentation de la dose et 2 des 5 patients qui avaient eu une augmentation de la dose sont revenus au dosage initial.

5.2 Validité clinique

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)		x	
Valeur prédictive négative (VPN)		x	
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC	x		
Exactitude		x	

HMSA

Les valeurs moyennes des anticorps IFX dans les échantillons de sérum de patients ont été significativement plus élevées que celles dans le groupe témoin qui était sans médicament et en bonne santé (moyenne $\pm$ ET = $9,57 \pm 11,43$ vs $0,73 \pm 0,29$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,0001$). L'analyse de la courbe ROC a montré que l'aire sous la courbe était de $0,986 \pm 0,007$ (IC à 95 % : de 0,973 à 0,999, $p < 0,0001$), la sensibilité était de 95 % (IC à 95 % : de 88,72 % à 98,36 %), et le rapport des cotes (probabilité d'obtenir un résultat positif pour une personne malade plutôt que pour une personne non malade) était de 47,50 avec un seuil de positivité de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ [Wang *et al.*, 2012].

Une communication présentant les résultats de l'étude de Feagan et ses collaborateurs [2012] dans le cadre du congrès *Digestive Disease Week* (San Diego, Californie) rapportait que l'utilisation de l'approche HMSA sur 1487 échantillons a permis de corrélérer les niveaux de creux sérique d'IFX et les niveaux d'anticorps anti-IFX chez 483 patients en thérapie de maintien avec le niveau d'activité de la maladie de Crohn. Les auteurs rapportent que 64 % des patients présentaient des niveaux de creux sériques supérieurs à 3 $\mu\text{g/ml}$ d'IFX et 24 % portaient des anticorps anti-IFX. Les auteurs ont observé qu'en l'absence d'anticorps anti-

IFX la détection d'un niveau seuil de 3 µg/ml d'IFX au creux sérique corrélait avec de faibles niveaux de protéine C réactive (CRP), un marqueur de l'activité de la maladie. À l'inverse, la présence d'anticorps anti-IFX corrélait avec une augmentation de l'activité de la protéine C réactive, et ce, indépendamment du niveau sérique d'IFX.

5.3 Validité analytique (ou technique)

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité		x	
Reproductibilité		x	
Sensibilité analytique		x	
Spécificité analytique		x	
Effet de matrice		x	
Concordance	x		
Corrélation entre test et comparateur	x		
Autres selon le type de test	x		

La monographie de la trousse Promonitor® IFX [Proteomika, 2013; MyAssays, 2012] a fourni des données sur la validité analytique par rapport à un test ELISA commun. Les données ont été basées sur quatre études rapportées dans la littérature. Sur la base de 277 échantillons :

- coefficient de corrélation : 0,961 ($p = 1 \times 10^{-6}$)
- concordance : 97,8 %

La corrélation entre trois essais ELISA pour mesurer l'IFX et les anticorps anti-IFX a été évaluée en utilisant 62 échantillons de sérum et échantillons témoins enrichis [Vande Castele *et al.*, 2012]. Tous les essais d'IFX et anticorps IFX ont montré une corrélation quantitative linéaire (r de Pearson), et les essais de l'anticorps IFX ont montré une concordance entre 0,59 et 0,91 (coefficient de corrélation intraclass) (tableau 1).

Tableau 1 Corrélation et concordance entre trois essais ELISA [Vande Castele *et al.*, 2012]

	CORRÉLATION (R)	P	CONCORDANCE	IC 95 %	P
Essais IFX					
A contre B	0,91	< 0,0001	0,91	0,86-0,95	< 0,0001
B contre C	0,73	< 0,0001	0,59	0,39-0,73	< 0,0001
A contre C	0,83	< 0,0001	0,73	0,58-0,83	< 0,0001
Essais anticorps anti-IFX					
A contre B	0,95	< 0,0001	Ne pouvait pas être calculé parce que les tests ont rapporté différentes mesures des résultats (UA/ml, µg/L)		
B contre C	0,97	< 0,0001			
A contre C	0,99	< 0,0001			

UA : unité arbitraire

Une étude a comparé quatre techniques (radio-immuno-essai de phase fluide [RIA], ELISA, immuno-essai du gène rapporteur [RGA], et immuno-essai enzymatique [EIA]) pour le suivi d'IFX et d'anticorps anti-IFX dans la maladie de Crohn, en utilisant des échantillons provenant de 13 patients [Steenholdt *et al.*, 2013]. Pour la mesure de la concentration d'IFX, les coefficients de variation étaient $\leq 20\%$ pour des concentrations d'IFX entre 1 et 9 $\mu\text{g/ml}$. Tous les tests, pris deux par deux, ont montré des corrélations linéaires ($R^2 = 0,97$ à $0,99$). On observe une discordance statistiquement significative entre les trois essais lorsqu'on teste différentes concentrations sériques d'IFX le même jour, différents jours et sur différents individus. La différence maximale observée pour chaque paire d'essais est de 1,55 $\mu\text{g/ml}$ pour RIA et RGA, 1,41 $\mu\text{g/ml}$ pour ELISA et RIA, et 0,48 $\mu\text{g/ml}$ pour ELISA et RGA ($p < 0,05$).

Limite inférieure de détection : 0,07 $\mu\text{g/ml}$ pour RIA; 0,13 $\mu\text{g/ml}$ pour RGA et 0,26 $\mu\text{g/ml}$ pour ELISA.

Lors de la mesure d'anticorps anti-IFX, le RGA a donné des résultats reproductibles ($CV \leq 7\%$) par rapport aux autres techniques (entre 24 % et 26 %). Sur les 6 paires d'essais, 4 ont des corrélations linéaires ($R^2 = 0,71$ à $0,93$), sauf ELISA versus RGA et EIA.

La concordance sur les titres d'anticorps anti-IFX avait une différence moyenne de - 500 (-900 à - 100) dans le RGA et l'EIA, 1600 (- 1800 à 5100) dans ELISA et EIA, 2100 (- 1600 à 5800) dans ELISA et RGA, 2400 (- 5000 à 200) dans ELISA et RIA, 4000 (500 à 7600) dans RIA et EIA, et 4500 (600 à 8400) dans l'RIA et l'RGA. Les auteurs ont indiqué qu'un facteur contribuant à ces différences était l'incapacité d'ELISA à détecter les anticorps IgG4 anti-IFX.

Une seule étude publiée par les chercheurs qui ont développé l'analyse fournit de l'information sur la validité analytique de HPLC-HMSA [Wang *et al.*, 2012].

Pour la détection d'IFX :

- limite inférieure de quantification de 0,039 $\mu\text{g/ml}$ dans le sérum;
- précision intraessai : $CV < 6\%$; exactitude : % erreur < 10 ;
- précision interessai : $CV < 15\%$; exactitude : % erreur < 21 .

Pour la détection d'anticorps IFX :

- limite inférieure de quantification de 0,012 $\mu\text{g/ml}$ dans le sérum;
- précision intraessai : $CV < 4\%$; exactitude : % erreur < 12 ;
- précision interessai : $CV < 15\%$; exactitude : % erreur < 21 .

De plus, cette étude a corrélié les valeurs d'anticorps anti-IFX obtenus par HPLC-HMSA et l'ELISA de pontage en utilisant 100 échantillons provenant de patients atteints de la maladie de Crohn, et rapporté une corrélation de $r = 0,39$ (IC à 95 % : 0,2 à 0,55, $p < 0,0001$). Après de nouveaux essais, l'HPLC-HMSA a pu déterminer que cinq échantillons considérés comme positifs par le test ELISA (basée sur l'approche décrite par Baert et ses collègues [2003, cité dans Wang *et al.*, 2012]) étaient des faux positifs.

5.4 Recommandations d'autres organismes

Le London Position Statement, issu du *World Congress on Biological Therapy for IBD* avec l'European Crohn's and Colitis Organization, a publié une prise de position en 2010, qui établit que de fortes concentrations résiduelles de IFX ont été associées au maintien de la

réponse clinique, et que de faibles concentrations aux creux sériques sont associées à une perte de réponse potentielle (niveau de preuve 2b, échelle de l'Oxford Centre for Evidence Based Medicine) [D'Haens *et al.*, 2010].

6 RÉPERCUSSIONS DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été analysé.

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois

L'introduction de ce test dans le Répertoire résultera en un coût moindre par test comparativement aux envois à des laboratoires hors Québec. Cependant, une augmentation de la fréquence des tests pourrait être observée.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été analysés.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Il existe plusieurs études dans trois indications d'intérêt, qui montrent la valeur de la mesure des niveaux IFX et des anticorps anti-IFX pour le suivi et la gestion clinique des patients traités avec IFX. La plupart de ces études ont utilisé la méthode ELISA ou d'autres méthodes, et peu d'entre elles ont utilisé la HPLC-HMSA.

7.2 Validité clinique

Peu de données, probablement en raison de la difficulté à définir la perte de réponse pour les différentes indications.

7.3 Validité analytique

L'information disponible indique une bonne précision pour les deux tests. Un expert consulté confirme cette information.

7.4 Recommandations d'autres organismes

L'association entre les concentrations d'IFX et la perte de la réponse dans la maladie de Crohn est reconnue par les organisations internationales.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Détection de l'infliximab et de l'anticorps anti-infliximab avec ELISA ou avec chromatographie liquide à haute performance

Le statut de la technologie diagnostique

- ☒ Établie : ELISA
- ☒ Innovatrice : HPLC-HMSA
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Avis de recommandation d'introduction
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

NOTE

Peu de données disponibles pour la technique HPLC-HMSA, bien qu'elle semble supérieure à l'ELISA.

Bien que nous recommandions l'introduction de cette analyse, l'information disponible ne nous permet pas de prioriser l'une ou l'autre des deux méthodes.

RÉFÉRENCES

- Adisen E, Aral A, Aybay C, Gurer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol* 2010;37(8):708-13.
- Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1133-9.
- Alliance de l'arthrite du Canada. L'impact de l'arthrite au Canada : aujourd'hui et au cours des 30 prochaines années. Toronto, ON : 2011. Disponible à : http://www.coa-aco.org/images/stories/library/Limpact_de_larthrite_au_Canada.pdf.
- Badley E et Desmeules M. Introduction. Dans : *Arthritis in Canada. An ongoing challenge*. Ottawa, ON : Santé Canada; 2003 : 1-7.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New Engl J Med* 2003;348(7):601-8 [cité dans Wang *et al.*, 2012].
- Chaparro M, Guerra I, Munoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: Antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(9):971-86.
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull, Chowders Y, et al. The London Position Statement of the World Congress on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):199-212.
- Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: Correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4):469-74.
- Engvall E et Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 1971;8(9):871-4.
- Feagan BG, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Croner LJ et al. Novel infliximab (IFX) and antibody-to-infliximab (ATI) assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2012;142(5 Suppl 1):S-114 [abstract 565]. (Résumé présenté à Digestive Disease Week, 19-22 mai 2012; San Diego, Californie).
- Fredriksson T et Pettersson U. Severe psoriasis—Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4):238-44.
- Gisbert JP et Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):760-7.
- Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain clinical response. *J Rheumatol* 2006;33(1):31-6.
- Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life with ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 2006;33(2):289-95.

- Kopylov U, Mazor Y, Yavzori M, Fudim E, Katz L, Coscas D, et al. Clinical utility of antihuman lambda chain-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) versus double antigen ELISA for the detection of anti-infliximab antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(9):1628-33.
- Lowe AM, Roy PO, Poulin MB, Michel P, Bitton A, St-Onge L, Brassard P. Epidemiology of Crohn's disease in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):429-35.
- Martin du Pain S, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):560-8.
- Mulleman D, Méric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine-Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):R178.
- MyAssays. Promonitor®-IFX Ref. 5060230000. Quantitative measure of infliximab. 2012. Disponible à : <http://www.myassays.com/promonitor-ifx-5060230000.assay>.
- MyAssays. Promonitor®-IFX Ref. 5070230000. Quantitative measure of anti-infliximab antibodies. 2012. Disponible à : <http://www.myassays.com/promonitor-anti-ifx-5070230000.assay>.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcome and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):40-7.
- Peppercorn MA. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Proteomika. Promonitor® Kits [site Web]. Derio, Espagne : Proteomika; 2013. Disponible à : http://www.proteomika.com/index.php?option=com_content&task=view&id=320&Itemid=295.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (dernière mise à jour le 18 décembre 2013) Québec, Qc : RAMQ; 2013. Disponible à : https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_mod1_2013_12_18_fr.pdf.
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406.
- Steenholdt C, Ainsworth MA, Tovey M, Klausen TW, Thomsen OO, Brynskov J, et al. Comparison of techniques for monitoring infliximab and antibodies against infliximab in Crohn's disease. *The Drug Monit* 2013;35(4):530-8.
- Suryaprasad AG et Prindiville T. The biology of TNF blockade. *Autoimmun Rev* 2003;2(6):346-57.
- Tarride JE, Haq M, Nakahai-Pour HR, O'Reilly DJ, Xie F, Dolovich L, et al. The excess burden of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):18-24.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.

- Vande Casteele N, Buurman DJ, Stukenboom MGG, Kleibeuker JH, Vermeire S, Rispen T, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: A comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):765-71.
- Venables PJW et Maini RN. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Venables PJW et Maini RN. Clinical features of rheumatoid arthritis. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2012. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Wang SL, Ohrmund L, Hauenstein S, Salbato J, Reddy R, Monk P, et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum. *J Immunol Methods* 2012;382(1-2):177-88.
- Wasel N, Poulin Y, Andrew R, Chan D, Fraquelli E, Papp K. A Canadian self-administered online survey to evaluate the impact of moderate-to-severe psoriasis among patients. *J Cutaneous Med Surg* 2009;13(6):294-302.
- Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):704-7.
- Yu DT. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2012. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.