

OCTOBRE 2017

AVIS

DÉTECTION DE L'ADALIMUMAB ET DES ANTICORPS ANTI-ADALIMUMAB PAR ELISA

(RÉFÉRENCE - 2015.04.01R)

Transmission au ministre : 3 août 2017
Publication officielle : 2 octobre 2017

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

DÉTECTION DE L'ADALIMUMAB ET DES ANTICORPS ANTI-ADALIMUMAB PAR ELISA (RÉFÉRENCE - 2015.04.01R)

Avis de réévaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 **Demandeur** : Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)

1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 3 août 2017

1.3 **Date de publication de l'avis** : 2 octobre 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r Lambert Busque n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Avis de réévaluation

Le présent document est une réévaluation de l'avis transmis au ministre le 23 décembre 2016. L'avis initial suggérait une réévaluation lorsque des données supplémentaires sur les points suivants deviendraient disponibles :

- utilité clinique : les données probantes avaient été jugées insuffisantes pour recommander une utilisation à large échelle;
- une évaluation du National Institute for Health and Care Excellence de 2016 pouvait influencer favorablement la décision.

Considérant que les données allaient être disponibles prochainement et afin de ne pas pénaliser les patients qui ont besoin de ce test, le comité recommandait au MSSS de maintenir la possibilité que ce test soit réalisé hors Québec.

2 RÉSUMÉ

Lors de l'évaluation précédente, les résultats des études de Roblin et ses collaborateurs [Roblin *et al.*, 2014a; Roblin *et al.*, 2014b] montrent que chez les patients avec des maladies inflammatoires intestinales (MII) sous traitement d'entretien ou en perte secondaire de la réponse :

- Une concentration résiduelle inférieure à 4,9 µg/ml en l'absence d'anti-ADA prédit la réussite d'une intensification de la dose dans la majorité des cas;
- Une concentration résiduelle inférieure à 4,9 µg/ml en présence d'anti-ADA prédit l'échec d'une intensification de la dose dans la grande majorité des cas; une substitution d'anti-TNF ou un changement de classe thérapeutique devrait alors être envisagé.

Pour cette réévaluation, l'INESSS a retenu les résultats de plusieurs études qui ont démontré que :

- Les niveaux sériques résiduels d'ADA >7,5 µg/ml sont associés à la guérison de la muqueuse intestinale à long terme dans 50 % des cas avec MII; cette proportion augmente à 90 % si les niveaux sont supérieurs à 12 µg/ml [Ungar *et al.*, 2016];
- Les patients avec la maladie de Crohn qui atteignent la guérison de la muqueuse intestinale ont des niveaux résiduels moyens d'ADA plus élevés que ceux qui ne l'atteignent pas (11,7 µg/ml contre 7,5 µg/ml) [Morita *et al.*, 2016];
- Un niveau sérique seuil d'ADA de 9,4 µg/ml mesuré après 4 semaines de traitement à l'ADA (anti-ADA non-détectés) prédit la guérison de la muqueuse intestinale à court terme chez les patients atteints de colite ulcéreuse [Papamichael *et al.*, 2017].

Le test ELISA a été utilisé dans toutes les études retenues. Sa validité analytique et sa fiabilité ont été démontrées.

Le document publié en 2016 par le NICE intitulé *Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (DG22)* conclut que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de routine à travers le NHS (National Health Services) des trousseaux ELISA relativement au suivi thérapeutique des anti-TNFα chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, et ce, malgré une promesse de valeur démontrée.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Essai immuno-enzymatique de type ELISA (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*) avec résultat quantitatif pour l'adalimumab (ADA), et résultat semi-quantitatif pour la détection des anticorps anti-ADA. L'objectif est d'effectuer le suivi thérapeutique des patients traités avec ce médicament.

3.2 Description de la méthode

L'adalimumab (Humira^{MC}) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), une molécule pro-inflammatoire.

Lorsqu'il est conjugué à l'ADA, le TNF- α ne peut plus exercer son activité pro-inflammatoire. Toutefois, il est possible qu'une personne traitée avec ce type de médicament biologique développe une réponse immunitaire en cours de traitement, et ce, par la production d'anticorps anti-ADA.

La mesure quantitative du niveau sérique d'ADA présent dans l'échantillon est réalisée avec la trousse IDKmonitor^{MC} Adalimumab drug level, (Immundiagnostik AG). Il s'agit d'un essai ELISA de type sandwich qui consiste à permettre l'hybridation de l'ADA libre présent dans le sérum à un anticorps monoclonal spécifique anti-ADA préalablement fixé sur un support solide (micropuits). Les substances non liées sont ensuite enlevées par lavage. L'étape suivante d'incubation implique l'ajout d'un deuxième anticorps couplé à la peroxydase. Le tetraméthylbenzidine (TMB) est utilisé comme substrat de la peroxydase. Finalement, une solution acide d'arrêt est ajoutée pour terminer la réaction enzymatique. La couleur change de bleu à jaune. L'intensité de la couleur jaune est directement proportionnelle à la concentration d'ADA libre sérique. Une courbe dose-réponse des unités d'absorbance par rapport à la concentration est générée, en utilisant des valeurs obtenues d'échantillons standards. La concentration d'ADA libre de l'échantillon à analyser est déterminée directement de cette courbe.

La mesure semi-quantitative des anticorps anti-ADA est réalisée avec la trousse ELISA Promonitor^{MC} - Anti-ADL (Progenika Biopharma S.A.). La procédure qui permet de quantifier les taux sériques d'anti-ADA libres est similaire à la précédente.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les prélèvements sont effectués dans les centres de prélèvement, dans les cliniques médicales ou sur les unités de soins des hôpitaux. Les échantillons sont acheminés au laboratoire associé ou directement au laboratoire de l'HMR. Le demandeur mentionne que les échantillons envoyés directement au laboratoire de l'HMR n'ont pas besoin d'être stabilisés et centrifugés car la stabilité de ceux-ci est très bonne [Perry *et al.*, 2015]. Par contre, si l'envoi s'effectue au laboratoire associé, l'échantillon est stabilisé et le sérum est préparé et congelé avant l'envoi à l'HMR. Les échantillons sont regroupés et analysés en groupe de façon à maximiser l'efficacité, mais toujours en respectant les délais requis par la clinique. Des analyses peuvent être effectuées en urgence (STAT) avec un délai de sortie du résultat en moins de 24 à 48 heures.

3.4 Société ou concepteur

La mesure quantitative des niveaux sériques d'ADA et d'anti-ADA présents dans l'échantillon sera réalisée avec les troupes IDKmonitor^{MC} Adalimumab drug level, (Immundiagnostik, Bensheim, Allemagne) et Promonitor^{MC} -Anti-ADL (Progenika Biopharma, Derio, Espagne).

3.5 Homologation

Les deux troupes sont homologuées par Santé Canada :

- IDKmonitor^{MC} : numéro d'homologation 94889;
- Promonitor^{MC} -Anti-ADL: numéro de licence Santé Canada 94465.

3.6 Valeurs pondérées : adalimumab : 53,88 et anticorps anti-adalimumab libres : 58,14.

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients ciblés par la présente analyse sont ceux atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) traitée avec adalimumab, qui ne répondent pas au traitement ou qui ont cessé d'y répondre. L'indication principale de cette analyse est l'évaluation de l'absence ou de la perte de réponse thérapeutique chez les patients.

Secondairement, les patients avec des maladies rhumatoïdes et psoriasiques (polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, hidradénite suppurée et psoriasis) sont aussi visés.

4.2 Description des maladies visées

Les maladies intestinales inflammatoires (MII) comprennent notamment la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). Ce sont des maladies auto-immunes caractérisées par des périodes récurrentes d'exacerbations et de rémissions et dont les causes exactes demeurent inconnues. L'inflammation résulte d'une réponse immunitaire inappropriée et elle implique la libération de plusieurs médiateurs inflammatoires, dont le TNF- α [Silva-Ferreira *et al.*, 2016].

Les MII touchent des patients d'âge variable, mais elles débutent habituellement avant 30 ans, avec un pic d'incidence entre 14 et 24 ans. Elles peuvent avoir un second pic, moins important en incidence, entre 50 et 70 ans [Porter, 2014].

Selon les données cumulées entre 1998 et 2000 au Canada, l'incidence moyenne pour la MC et la CU était respectivement de 13,4 cas et 11,8 cas par 100 000 personnes-années [Fedorak *et al.*, 2010]. Le Québec figure parmi les provinces où le taux d'incidence de la MC est parmi les plus élevés au pays, soit 20,2 cas/100 000 personnes-années [Fedorak *et al.*, 2010; Lowe *et al.*, 2009].

Les données du recensement 2007-2008 indiquent que la prévalence de la MC et de la CU au Canada était respectivement de 374 et 456 cas par 100 000 habitants, parmi les plus élevées au monde. Au Québec, dans la même période, la prévalence de la MC était de 300 et d'environ 375 cas par 100 000 habitants pour la CU [Fedorak *et al.*, 2010].

Concernant la mortalité principalement attribuable à la MC et à la CU, des moyennes annuelles de 91 et de 44 décès ont été enregistrées au Canada entre 2009 et 2013, soit environ 0,06 % de tous les décès pendant la même période¹.

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur mentionne que pour l'ensemble du Québec en 2016, ils ont effectué 286 analyses ADA et 61 analyses d'anti-ADA libres². La proportion des analyses effectuées pour les patients de l'HMR était de 33 %.

Le demandeur estime que la volumétrie présentée plus haut pourrait être multipliée au minimum par 3 pour l'an 1. De plus, les gastroentérologues d'HMR estiment que la prescription des anti-TNF α se répartit comme suit : 60 % pour l'infliximab et 40 % pour l'ADA. Comme l'HMR a effectué 5 849 analyses de l'infliximab en 2016, un maximum de 3 900 tests pour l'ADA pourraient être effectués pour l'an 3.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Actuellement, le dosage de l'ADA et des anticorps anti-ADA est réalisé hors réseau. Le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) contient une analyse semblable pour la détection de l'infliximab (IFX) et des anticorps anti-IFX par ELISA (code : 30098). Les indications cliniques reconnues pour l'adalimumab par Santé Canada figurent à l'annexe A.

4.5 Données médico-administratives

Tableau 1 Nombre et coût des analyses envoyées hors Québec concernant le dosage de l'adalimumab et des anti-ADA pour les années 2013-2016

PÉRIODE	LABORATOIRE (ÉCHANTILLONS, N)	PRIX UNITAIRE, \$CAN	COÛT TOTAL ANNUEL, \$CAN
2015-2016	Gamma Dynacare (444) Université de Leuven (175) Autres (3)	275-295 44-142 142-1 779	149 382
2014-2015	Gamma Dynacare (89) Prometheus Lab (32) Université de Leuven (37) Autres (5)	118-295 414-1 692 44-88 85-497	73 649
2013-2014	Clinique Mayo (11) Gamma Dynacare (7) Prometheus Lab (54) Université de Leuven (21)	1 549 295 1 379-2 575 87	150 413

¹ Statistique Canada, CANSIM – Tableau 102-0531 – Décès, selon la cause, chapitre XI : Maladies de l'appareil digestif (K00 to K93), le groupe d'âge et le sexe, Canada, annuel (2007-2011). Disponible à : <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/home-accueil?lang=fra&p2=50&HPA> (consulté le 25 mai 2017).

² Ces données sont issues d'un projet de recherche du centre demandeur dont un des objectifs était de décrire l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique (de l'anglais therapeutic drug monitoring) de l'adalimumab dans le réseau public québécois.

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, tous les agents biologiques, étant des molécules exogènes, peuvent produire une réaction immunologique chez le patient. Bien que la littérature rapporte souvent ce phénomène pour l'infliximab, la formation des anticorps anti-médicament est également rapportée pour l'ADA.

En plus de la pharmacorésistance acquise, les effets secondaires liés à la médication et l'absence de réponse primaire sont des problèmes fréquemment rencontrés avec les agents anti-TNF. Ces agents possèdent une fenêtre thérapeutique étroite et ils sont dotés d'une grande variabilité interindividuelle. Par exemple, lorsque la concentration d'ADA dans l'organisme se situe sous un seuil minimal, une réponse thérapeutique adéquate ne peut être obtenue et des anticorps anti-ADA peuvent se développer. L'analyse proposée constitue donc un outil de pharmacovigilance favorisant l'optimisation et l'efficacité du traitement. Un algorithme de traitement est proposé par le centre demandeur et joint au présent avis à l'annexe B.

En cas d'absence ou de perte de réponse à l'ADA, l'analyse proposée permettrait d'optimiser le traitement au moyen d'une des actions cliniques suivantes :

- un changement de classe thérapeutique;
- une intensification du régime posologique (optimisation de la dose ou l'augmentation de la fréquence d'administration);
- un changement d'anti-TNF de la même classe.

Cela permettrait d'éviter la récurrence des maladies inflammatoires de l'intestin, d'ajuster la posologie, d'éviter une médication qui n'est plus efficace, de diminuer les visites à l'urgence, les consultations et les hospitalisations.

4.7 Assurance qualité

Selon le demandeur, un programme d'assurance qualité complet (documentation complète, contrôles de qualité internes et externes) est déjà mis en place. L'analyse fera partie de leur portée d'accréditation par Agrément Canada. Le laboratoire demandeur compte plusieurs technologues médicaux formés spécifiquement pour ces techniques et/ou plateformes analytiques. Deux niveaux de validation sont en place (validation technique et validation professionnelle par le biochimiste clinique responsable). Les analyses seront sous la responsabilité professionnelle d'un biochimiste clinique expérimenté et reconnu pour son expertise en TDM des anti-TNF α .

En attendant la disponibilité commerciale d'un programme externe de la qualité, le demandeur participera à un programme trimestriel d'échange inter-laboratoires avec 2 autres laboratoires offrant les analyses : Dynacare et le laboratoire du Dre Connie Prosser, Alberta Health Services, Laboratory Medicine & Pathology, Edmonton, Alberta.

Le programme consistera en un échange d'un minimum de 2 échantillons pour l'adalimumab et de 2 échantillons d'anti-ADA libres (pour un total d'au moins 8 échantillons) par trimestre.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif d'établir ou de préciser un diagnostic.

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

5.3.1 Maladies inflammatoires de l'intestin

Étude de Roblin et ses collaborateurs [2014]

Cette étude prospective observationnelle a évalué l'association entre la pharmacocinétique de l'ADA (mesure des concentrations résiduelles et des anti-ADA), la rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale chez 40 patients atteints de MII (22 MC et 18 CU). Les patients répondant à un traitement d'induction à l'ADA ont reçu une thérapie de maintien. L'obtention d'une rémission clinique et d'une guérison des muqueuses a été évaluée à l'aide de critères cliniques et endoscopiques établis. Les échantillons sanguins ont été prélevés juste avant l'injection, de manière à déterminer la concentration résiduelle d'ADA et la présence d'anticorps anti-ADA, et ce, à l'aide d'une méthode ELISA. À la suite d'un traitement d'une durée moyenne de 10,7 mois, le taux de rémission clinique était de 33 % et le taux de guérison de la muqueuse intestinale était de 40 %. La médiane de la concentration résiduelle d'ADA mesurée juste avant l'injection était de 4,9 µg/ml (soit entre 1,6 µg/ml et 6 µg/ml). Des anticorps anti-ADA ont été détectés chez 9 patients (22,5 %) [Roblin *et al.*, 2014a].

La médiane des concentrations résiduelles d'ADA était significativement plus élevée chez les patients en rémission clinique que chez les patients avec une maladie active (6,02 µg/ml contre 3,2 µg/ml; $p = 0,012$). Ces valeurs étaient également plus élevées chez les patients avec guérison de la muqueuse intestinale que chez les patients sans guérison de la muqueuse (6,5 µg/ml contre 4,2 µg/ml; $p < 0,005$). Concernant les titres d'anticorps anti-ADA, aucune différence significative n'a été constatée.

L'analyse d'une courbe ROC a permis d'identifier la concentration seuil optimale d'ADA relativement à la prédiction d'une guérison des muqueuses (AUROC : 0,77; $p = 0,005$). L'absence de guérison des muqueuses a été associée à des valeurs résiduelles d'ADA inférieures à 4,9 µg/ml (rapport de vraisemblance : 4,3; sensibilité : 66 %; spécificité : 85 %). Tandis que pour la rémission clinique, l'analyse de la courbe ROC a identifié une concentration résiduelle d'ADA de 4,85 µg/ml (aire sous la courbe : 0,73; $p = 0,11$, rapport de vraisemblance : 2,5; sensibilité : 81 %, spécificité : 67 %). Une analyse multivariée a démontré que les concentrations résiduelles et la durée du traitement à l'ADA étaient des facteurs indépendamment associés à la guérison des muqueuses (risque relatif, RR : 0,62; IC95 % : 0,41 à 0,94; $p = 0,026$) et (RR : 0,82; IC95 % : 0,68 à 0,97; $p = 0,026$), respectivement.

En conclusion, une concentration résiduelle supérieure à 4,9 µg/ml d'ADA prédit une rémission clinique et une guérison des muqueuses intestinales, tandis que la présence d'anti-ADA prédit un manque de guérison de la muqueuse intestinale [Roblin *et al.*, 2014a].

Étude de Roblin et ses collaborateurs [2014b]

Roblin et ses collègues ont également réalisé une étude prospective unicentrique dont l'objectif principal était de déterminer si le suivi thérapeutique de l'ADA pouvait prédire la rémission clinique suivant une intensification de la dose pour la perte de réponse chez les patients avec MII [Roblin *et al.*, 2014b]. Au total, 82 patients ayant présenté une rechute clinique sous traitement standard (40 mg d'ADA aux deux semaines) ont été inclus dans l'étude et ont bénéficié d'une intensification de la dose (40 mg d'ADA par semaine). Une substitution par l'infliximab était permise chez les patients présentant une rechute malgré l'intensification de la dose d'ADA. Les paramètres de l'évaluation étaient la proportion des patients en rémission à 6 mois et à 1 an après une intensification de la dose ou une substitution par l'infliximab (chez 52 patients).

La concentration sérique résiduelle d'ADA et la présence d'anti-ADA ont été évaluées par ELISA à partir d'un échantillon sanguin prélevé juste avant l'administration d'une nouvelle dose (ADA ou IFX). À la suite des mesures sériques effectuées, la valeur prédictive d'une rémission clinique a été calculée dans trois groupes de patients (tableaux 2 et 3) :

- Groupe 1 : concentration résiduelle d'ADA > 4,9 µg/ml (n = 41) et anti-ADA détectables (10 d'entre eux);
- Groupe 2 : concentration résiduelle d'ADA < 4,9 µg/ml et anti-ADA non détectables (n = 24);
- Groupe 3 : concentration résiduelle d'ADA < 4,9 µg/ml et anti-ADA détectables (n = 17).

Tableau 2 Réponse clinique à l'intensification de la dose d'adalimumab en fonction des paramètres du suivi thérapeutique chez des patients atteints d'une MII récidivante

	GROUPE 1 N = 41*	GROUPE 2 N = 24	GROUPE 3 N = 17
INTENSIFICATION DE LA DOSE D'ADALIMUMAB N (%)			
Patients en rémission à 6 mois	12 (29,2)	16 (67)	2 (12)
Patients en rémission à 1 an	0 (0)	13 (52)	0 (0)
Patients sans rémission	15 (37)	2 (8)	10 (58)
Survie moyenne sans récurrence [†]	5 mois (± 2)	15 mois (± 5)	4 mois (± 3)

Source : [Roblin *et al.*, 2014b].

*10 patients avec anti-ADA détectables (aucune influence sur le taux de rémission).

[†]Temps entre l'optimisation de la dose et l'échec thérapeutique.

Tableau 3 Réponse clinique à la substitution de l'adalimumab par l'infliximab en fonction des paramètres du suivi thérapeutique chez des patients atteints d'une MII récidivante

	GROUPE 1 N = 29*	GROUPE 2 N = 8	GROUPE 3 N = 15
ÉCHEC DE L'INTENSIFICATION DE L'ADALIMUMAB : SUBSTITUTION PAR L'INFLIXIMAB N (%)			
Patients en rémission à 6 mois	2 (6,9)	2 (25)	12 (80)
Patients en rémission à 1 an	0 (0)	0 (0)	8 (55)
Patients sans rémission	20 (68)	4 (50)	2 (13)
Survie moyenne sans récurrence [†]	3 mois (± 2)	5 mois (± 3)	14 mois (± 7)

Source : [Roblin *et al.*, 2014b].

* 6 patients avec anti-ADA détectables.

† Temps entre la substitution de l'ADA par l'IFX et l'échec thérapeutique.

Ces résultats démontrent ce qui suit :

- une concentration résiduelle d'ADA > 4,9 µg/mL (groupe 1) est associée à un échec de traitement aux deux anti-TNF (ADA et IFX) dans la majorité des cas de perte de réponse à l'ADA; un changement de classe thérapeutique devrait être considéré;
- une concentration résiduelle d'ADA < 4,9 µg/mL sans présence d'anticorps anti-ADA (groupe 2) prédit une rémission clinique dans 67 % des cas à 6 mois et dans 52 % des cas à 1 an, et ce, après intensification de la dose d'ADA;
- une concentration résiduelle d'ADA < 4,9 µg/mL avec présence d'anticorps anti-ADA (groupe 3) prédit un échec dans 88 % des cas à 6 mois et dans 100 % des cas à 1 an, et ce, malgré une intensification de la dose d'ADA. Une substitution d'anti-TNF devrait alors être envisagée.

Selon la conclusion des auteurs, les concentrations sériques résiduelles d'ADA et d'anticorps anti-ADA peuvent avoir une influence sur la prise en charge des patients avec MII présentant une rechute en cours de traitement. De faibles concentrations résiduelles d'ADA en absence d'anticorps anti-ADA sont prédictives d'une réponse favorable à l'intensification de la dose d'ADA chez 67 % des cas. À l'inverse, une substitution à l'infliximab devrait être considérée chez les patients présentant à la fois de faibles concentrations résiduelles d'ADA et d'anticorps anti-ADA détectables [Roblin *et al.*, 2014b].

Étude de Yanai et ses collaborateurs [2015]

L'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Yanai et ses collègues a été réalisée auprès de 247 adultes et enfants atteints d'une MII, traités avec un anti-TNF et suspectés d'une perte de la réponse. Elle avait pour but d'évaluer la corrélation entre la concentration résiduelle d'anti-TNF, l'apparition d'anticorps contre ces médicaments et l'issue des interventions réalisées dans cette population. Les mesures ont été effectuées par ELISA. Au total, 330 épisodes de perte de réponse ont été évalués, dont 142 uniquement pour l'ADA. La réapparition des symptômes de MII devait être

accompagnée d'une activité inflammatoire documentée (protéine C, calprotectine fécale, endoscopie ou imagerie) [Yanai *et al.*, 2015].

- Concernant la valeur prédictive d'une récurrence de l'activité inflammatoire, une analyse de type ROC a permis d'établir la concentration résiduelle optimale d'ADA à 3 µg/ml (AUROC : 0,79; sensibilité : 73 %; spécificité : 79 %; $p < 0,01$).
- Une intensification de la dose a été effectuée dans 52 des 142 épisodes de perte de réponse clinique à l'ADA (37 %). Une différence significative entre les concentrations résiduelles moyennes mesurées chez les patients avec réponse à l'intensification et ceux sans réponse a été observée (0,3 µg/ml contre 3,2 µg/ml, respectivement; $p < 0,01$). Toutefois, selon les auteurs, la valeur prédictive de la réponse à l'intensification de la dose d'ADA par l'intermédiaire d'une mesure de la concentration résiduelle demeure modeste (AUROC : 0,67; sensibilité \approx 80 %; spécificité < 60 %; $p < 0,01$). Un chevauchement dans la distribution des mesures de la concentration résiduelle d'ADA entre les deux groupes pourrait expliquer cette situation.
- C'est à une valeur supérieure à 4,5 µg/ml que la concentration résiduelle d'ADA, au moment de la perte de réponse, prédit plus clairement un échec de l'intensification de la dose (spécificité : 90 %; VPP : 85 %; VPN : 39,5 %) et prédit, par le fait même, une réponse favorable à un traitement symptomatique sans modification spécifique de l'anti-TNF (spécificité : 75 %; VPP : 88 %; VPN : 26 %) ou à un changement de classe thérapeutique (spécificité : 100 %; VPP : 100 %; VPN : 74 %).
- Concernant les concentrations d'anticorps anti-ADA mesurées juste avant l'intensification de la dose ($n = 52$), un certain chevauchement des valeurs a également été constaté selon que l'intervention se soldait par une réponse ou non. Toutefois, un titre d'anticorps anti-ADA supérieur à 4 µg/ml-éq prédit un échec thérapeutique à court terme de l'intensification de la dose (spécificité : 90 %; VPP : 76 %; VPN : 75 %).

Selon la conclusion des auteurs, les concentrations résiduelles d'ADA et celles des anti-ADA peuvent guider les décisions thérapeutiques chez la majorité (2/3) des patients soupçonnés d'une perte de réponse au traitement. Toujours selon les auteurs, ces mesures sont particulièrement utiles pour identifier les patients nécessitant une intensification du traitement, le changement d'anti-TNF, le changement de classe thérapeutique ou le traitement symptomatique [Yanai *et al.*, 2015].

Étude d'Ungar et ses collaborateurs [2016]

Cette étude rétrospective avait comme objectif, entre autres, de définir la concentration sérique optimale d'ADA associée à l'atteinte et au maintien d'une guérison de la muqueuse intestinale chez 67 patients atteints de MII [Ungar *et al.*, 2016].

Les concentrations sériques d'ADA et d'anti-ADA ont été mesurées par ELISA. L'obtention d'une guérison des muqueuses a été évaluée à l'aide de critères endoscopiques établis.

Les patients avec une guérison endoscopique de la muqueuse (n = 22) présentaient des concentrations sériques d'ADA statistiquement supérieures par rapport à ceux présentant une inflammation active (6,2 µg/ml contre 3,1 µg/ml; p = 0,01).

L'analyse de la courbe ROC a permis de déterminer qu'une concentration sérique d'ADA de 7,1 µg/ml était associée à la guérison de la muqueuse, avec une spécificité de 85 % (AUROC : 0,7; p = 0,004; sensibilité : 32 %; VPP : 51 %; VPN : 72 %). La guérison de la muqueuse était présente chez 50 %, 75 % et 90 % des patients lorsque la concentration sérique d'ADA était supérieure à 7,5 µg/ml, 8 µg/ml et 12 µg/ml, respectivement.

Des anti-ADA ont été mis en évidence chez 37 patients. Aucune différence des taux de guérison des muqueuses des patients avec une concentration en ADA satisfaisante (> 4,9 µg/ml) n'a été observée en fonction de la présence ou de l'absence d'anti-ADA, et ce, contrairement aux données obtenues dans le groupe traité à l'IFX (non rapportées dans cet avis).

Les auteurs concluent qu'une concentration sérique d'ADA de plus de 7,1 µg/ml prédit la guérison de la muqueuse intestinale. Selon eux, l'intervalle de concentrations pouvant être considéré comme fenêtre thérapeutique se situe entre 8 µg/ml et 12 µg/ml. Cependant, la présence d'anti-ADA affectera le taux de guérison de la muqueuse intestinale, et ce, même chez les patients avec des niveaux sériques satisfaisants d'ADA [Ungar *et al.*, 2016].

Étude de Morita et ses collaborateurs [2016]

Cette étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'association entre les concentrations sériques résiduelles d'ADA mesurées par ELISA et la guérison de la muqueuse intestinale chez 42 patients avec MC sous thérapie de maintien³ [Morita *et al.*, 2016].

L'activité endoscopique de la maladie était inversement associée aux concentrations sériques résiduelles d'ADA (p < 0,01). La guérison de la muqueuse intestinale a été observée chez 14 patients (33,3 %). Selon l'analyse univariée, les concentrations sériques résiduelles moyennes d'ADA chez les patients avec guérison de la muqueuse intestinale étaient significativement plus élevées que chez ceux sans guérison (11,7 µg/ml contre 7,5 µg/ml; p = 0,002). L'analyse de la courbe ROC a permis de déterminer qu'une concentration résiduelle de 7,9 µg/ml était associée à la guérison de la muqueuse intestinale avec une spécificité de 86 % (AUROC : 0,79 [IC95 % : 0,65 à 0,93]; p < 0,001; sensibilité : 69 %; RC : 13,5).

En conclusion, une association entre les concentrations sériques résiduelles d'ADA et la guérison de la muqueuse intestinale a été démontrée chez les patients avec la maladie de Crohn sous thérapie de maintien [Morita *et al.*, 2016].

Étude de Papamichael et ses collaborateurs [2017]

Cette étude rétrospective avait comme objectif d'évaluer l'association entre les concentrations sériques d'ADA pendant la période d'induction du traitement⁴ et la

³ 40 mg chaque 2 semaines, pour au moins 6 mois

⁴ 160 et 80 mg à la semaine 0 et 2 respectivement

guérison précoce de la muqueuse intestinale (GPMI) chez 43 patients avec CU modérée à grave. La majorité des cas (n = 38) avait échoué un traitement avec l'infliximab [Papamichael *et al.*, 2017].

L'évaluation endoscopique a été effectuée avant et après le traitement d'induction (semaines 8 à 14) selon des critères endoscopiques établis. L'optimisation du traitement a été définie comme étant l'augmentation de la dose de 40 mg à 80 mg ou la diminution de l'intervalle entre les doses, ou la combinaison de ces deux critères. Les niveaux sériques d'ADA et d'anti-ADA ont été mesurés par ELISA juste avant l'injection et aux semaines 2 ou 4.

Au total, 12 patients ont atteint la GPMI. À la semaine 4, la concentration sérique d'ADA chez les patients qui présentaient une GPMI était plus élevée par rapport à ceux sans GPMI (10,6 µg/ml contre 7,4 µg/ml; p = 0,014).

L'analyse de la courbe ROC a permis de déterminer qu'une concentration de 9,4 µg/ml d'ADA à la semaine 4 était associée à la GPMI avec une spécificité de 77 % (AUROC := 0,778; IC 95 % : 0,609 à 0,946); p = 0,014; sensibilité : 67 %; VPP : 50 %; VPN : 87 %). Cependant, l'analyse de la courbe ROC à la semaine 2 n'a pas permis de démontrer une telle association.

Selon l'analyse des quartiles des niveaux sériques d'ADA à la semaine 4, aucun patient avec des niveaux inférieurs à 5,1 µg/ml n'a présenté de GPMI, alors que ces proportions étaient de 22 %, 22 % et 56 % pour les concentrations se situant entre 5,1 et 8,5 µg/ml, entre 8,5 et 10,6 µg/ml et supérieures à 10,6 µg/ml, respectivement. L'impact des anti-ADA sur la GPMI n'a pu être évalué étant donné qu'aucun des patients positifs n'a présenté des niveaux sériques d'ADA détectables.

Selon l'analyse de régression multivariée, la présence d'une maladie sévère (saignement spontané, ulcération) en début de traitement (RC : 0,056; [IC95 % : 0,006 à 0,560]; p = 0,014) et un traitement antérieur à l'IFX (RC : 0,056; [IC95 % : 0,003 à 0,923]; p = 0,044) sont les seuls paramètres associés de façon indépendante à la guérison de la muqueuse à court terme (association négative). Toutefois, une concentration seuil minimale de 7,5 µg/ml d'ADA à la semaine 4 a également été identifiée comme variable prédictive indépendante d'une guérison de la muqueuse à court terme (RC : 23,2 [IC95 % : 1,7 à 324]; p = 0,019).

Selon la conclusion des auteurs, cette étude suggère que les concentrations sériques d'ADA mesurées après le traitement d'induction peuvent prédire l'atteinte ou non d'une guérison précoce de la muqueuse intestinale. L'optimisation préventive précoce de la dose d'ADA pourrait améliorer les résultats thérapeutiques [Papamichael *et al.*, 2017].

Maladies rhumatoïdes : l'étude de Kneepkens [2015]

Cette étude observationnelle prospective avait comme objectif d'évaluer l'association entre la réponse clinique et les niveaux sériques d'ADA et d'anti-ADA, mesurés par ELISA, chez 104 adultes avec spondylarthrite ankylosante (SA) [Kneepkens *et al.*, 2015].

Tous les patients ont commencé l'ADA en monothérapie, ou en combinaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien ou des médicaments immunomodulateurs. La dose

initiale était de 40 mg aux 2 semaines. La fréquence pouvait être optimisée au besoin. La réponse clinique a été évaluée au début du traitement et à chaque visite selon des critères cliniques établis spécifiques à la SA.

Après 24 semaines de traitement, la concentration sérique médiane d'ADA était de 9,7 µg/ml (3,9 à 15,7 µg/ml) et variait de non détectable à 56,7 µg/ml chez les patients traités avec une dose de 40 mg à chaque semaine. Une réponse clinique a été observée chez 49 patients. Aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations sériques d'ADA des patients avec une réponse clinique par rapport à ceux sans réponse (12,0 contre 7,4 µg/ml, $p = 0,3$).

Des anti-ADA ont été détectés chez 13 patients après 12 semaines de traitement et chez 31 (27,0 %) après 24 semaines. Les concentrations sériques d'ADA étaient significativement plus élevées chez les patients sans anti-ADA par rapport aux patients avec anti-ADA (12,7 µg/ml contre 1,2 µg/ml; $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les proportions de patients avec anti-ADA du groupe ayant présenté une réponse par rapport à ceux n'ayant pas répondu au traitement (28,6 % contre 25,5 %; $p = 0,56$).

Selon les auteurs, les concentrations sériques d'ADA présentent une importante variabilité parmi les patients et semblent être influencées par la présence d'anti-ADA. Cependant, certains patients ont présenté une amélioration clinique malgré de faibles concentrations sériques d'ADA. La personnalisation de ce traitement dispendieux est particulièrement importante dans la prise en charge de la SA, où les options de traitement sont limitées [Kneepkens *et al.*, 2015].

Psoriasis : L'étude de Manriquez [2017]

Cette étude prospective de cohorte avait notamment comme objectif d'évaluer l'association entre la concentration sérique d'ADA, la présence d'anti-ADA et l'efficacité clinique d'un traitement d'ADA à long terme⁵ chez 11 patients atteints de psoriasis modéré à grave [Manriquez et Alsina-Gibert, 2017].

Les niveaux sériques résiduels d'ADA et les anti-ADA ont été mesurés par ELISA. Les échantillons sanguins et l'évaluation clinique ont été faits dans les 24 heures précédant l'administration d'ADA. La réponse clinique, mesurée à toutes les visites, a été évaluée à partir des critères établis et spécifiques pour le psoriasis. La réponse a été catégorisée en fonction de la visite précédente (amélioration, aucun effet ou dégradation) et en fonction du pourcentage d'amélioration depuis le début du traitement : < 75 %, 75 à 90 % et > 90 % d'amélioration. Ces catégories ont été comparées selon les concentrations sériques d'ADA et d'anti-ADA.

Les résultats n'ont montré aucune association entre les concentrations sériques d'ADA et la réponse clinique ($p > 0,05$). Aucun patient n'a développé d'anti-ADA [Manriquez et Alsina-Gibert, 2017].

⁵ Les patients ont reçu un traitement d'induction standard (160 mg au début de la thérapie, 80 mg après 2 semaines et ensuite 40 mg aux 2 semaines pour 48 semaines).

5.4 Validité analytique

Étude de Fabris et ses collaborateurs [2015]

Cette étude rétrospective avait comme objectif de comparer les performances analytiques de trois ELISA commerciaux (IDKmonitor^{MC}, Promonitor^{MC} et Lisa-Traker^{MC}) conçus pour détecter les anti-ADA [Fabris *et al.*, 2015].

Au total, 40 patients avec polyarthrites inflammatoires chroniques (âge moyen 54 ± 11 ans) ont été recrutés. Ce groupe comportait des patients ayant répondu à un traitement à l'ADA (n = 9), des patients n'ayant pas répondu ou en perte de réponse (n = 14), ainsi que des patients ayant présenté un échec du traitement dans le passé (cas rétrospectifs, n = 17). Les échantillons sériques ont été récoltés avant l'injection d'ADA ou après la discontinuation de ce dernier.

Chez les 9 patients avec réponse à la thérapie, le dosage des anti-ADA s'est avéré négatif avec les trois essais. Des 14 patients qui n'ont pas répondu à l'ADA et qui étaient toujours sous traitement au moment du test, 12 ont obtenu des résultats concordants avec les 3 essais. Dans le groupe de 17 patients rétrospectifs qui n'ont pas répondu à l'ADA, 10 présentaient des résultats concordants entre les 3 tests [Fabris *et al.*, 2015].

L'étude de Llinares-Tello [2012]

En 2012, Llinares-Tello et ses collègues ont évalué la performance analytique de deux essais ELISA Promonitor^{MC} relativement au suivi thérapeutique de l'ADA et au dosage des anti-ADA chez 48 patients recevant le médicament. La variabilité inter et intra-essai a été évaluée sur une période de trois jours différents en réalisant l'analyse des mêmes échantillons en duplicata. La linéarité a été évaluée en effectuant des dilutions sériées d'un échantillon de référence. Les résultats sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 Données de validité analytique relativement au dosage sérique de l'ADA et des anti-ADA par ELISA

ANALYTE	LOD	PRÉCISION (CV)		LINÉARITÉ (R ²)
		INTRA-ESSAI	INTER-ESSAI	
ADA	0,4 µg/ml	7,2 % à 9,5 %	11,9 % à 13,7 %	0,990 à 0,993
Anti-ADA	ND			

Source : Llinares-Tello *et al.*, 2012.

Abréviations : ADA : adalimumab; anti-ADA : anticorps anti-adalimumab; CV : coefficients de variation; LOD : *limit of detection*.

L'étude de Ruiz-Arguello [2013]

En 2013, Ruiz-Arguello et ses collègues ont réalisé une étude qui avait pour objectif d'analyser la corrélation entre les trousse Promonitor^{MC} et un essai réalisé au Sanquin Blood Supply Diagnostic Service des Pays-Bas, entre autres relativement au dosage sérique de l'ADA et des anti-ADA. Sanquin utilise un ELISA standard pour doser l'ADA et un RIA pour les anti-ADA [Ruiz-Arguello *et al.*, 2013].

Au total, 30 échantillons sériques enrichis artificiellement d'ADA et d'anti-ADA de manière à couvrir un large éventail de concentrations ont été utilisés, soit 0,001 à 5 µg/ml et 1 à 5000 AU/ml, respectivement. Le coefficient de corrélation de Pearson a

été utilisé pour étudier l'association entre les deux essais et la méthode de Bland-Altman pour évaluer la différence (biais) entre les mesures obtenues. Il a été démontré que Sanquin surestime la quantité d'ADA et entraîne une erreur systématique qui augmente lorsque la concentration sérique est supérieure à 2 µg/ml. Considérant l'essai Promonitor^{MC}, cette surestimation s'est avérée significativement plus faible (biais Sanquin : - 1,140 ± 2,713 contre biais Promonitor^{MC} : - 0,159 ± 0,488). Le taux de recouvrement obtenu avec la trousse Promonitor^{MC} est plus près des valeurs réelles (122 %) comparativement à Sanquin (214 %). Le tableau 5 présente d'autres données de validité analytiques pour les trousses Promonitor^{MC}.

Tableau 5 Données de validité analytique des trousses Promonitor^{MC}

ANALYTE	LLOQ	VALEUR SEUIL*	CORRÉLATION AVEC RIA
ADA	2,9 ng/ml	24 ng/ml	R ² = 0,986 (p < 0,0001)
Anti-ADA	3,7 AU/ml	3,5 AU/ml	R ² = 0,996 (p < 0,0001)

Source : Ruiz-Arguello *et al.*, 2013.

Abréviations : ADA : adalimumab; anti-ADA : anticorps anti-adalimumab; RIA : *radio immunoassay*; LLOQ : *lower limit of quantification*.

* Valeur à laquelle un échantillon est considéré comme positif.

5.5 Données de validité analytique fournies par les fabricants des trousses

Les données de validité analytique fournies par le fabricant de la trousse IDKmonitor^{MC}-ADL et Promonitor^{MC}- Anti-ADL sont résumées aux tableaux 6 à 10.

Sensibilité analytique IDKmonitor^{MC}-ADL

La limite des blancs (LOB de l'anglais *limit of blank*) a été évaluée selon la directive du Clinical & Laboratory Standards Institute EP-17-A2 et a été établie à 2,3 ng/ml.

Spécificité IDKmonitor^{MC}-ADL

Aucune réactivité croisée n'a été observée avec d'autres protéines plasmatiques de même qu'avec les anticorps anti-infliximab ou anti-golimumab.

Tableau 6 Données de précision analytique relativement au dosage sérique de l'ADA par ELISA avec la trousse IDKmonitor^{MC}-ADL (24 essais)

ÉCHANTILLON	ADALIMUMAB (µg/ml)	PRÉCISION (CV %)
1	2,7	1,5
2	8,3	1,5
3	18,0	2,6

Source : feuillet de la trousse (fourni par le demandeur).

Tableau 7 Données de reproductibilité analytique relativement au dosage sérique de l'ADA par ELISA avec la trousse IDKmonitor^{MC}-ADL (10 essais)

ÉCHANTILLON	ADALIMUMAB (µg/ml)	PRÉCISION (CV %)
1	8,3	8
2	4,1	4
3	19,4	13
4	15,7	5
5	10,6	6
6	2,8	4

Source : feuillet de la trousse (fourni par le demandeur).

Tableau 8 Données de recouvrement sur des échantillons enrichis artificiellement avec différentes concentrations d'adalimumab avec la trousse IDKmonitor^{MC}-ADL

ÉCHANTILLON	NON ENRICHI	ADALIMUMAB (µg/ml)	
		ENRICHI	MESURÉ
1	< LOB	13,0	13,1
	< LOB	6,0	7,1
	< LOB	3,0	3,5
2	< LOB	30,0	32,4
	< LOB	19,0	20,8
	< LOB	11,0	11,0

Source : feuillet de la trousse (fourni par le demandeur).

Tableau 9 Données de recouvrement sur des échantillons dilués à différentes concentrations d'adalimumab avec la trousse IDKmonitor^{MC}-ADL

ÉCHANTILLON	DILUTION	ADALIMUMAB (µg/ml)	
		ATTENDU	MESURÉ
1	1 : 200		8,55
	1 : 400	4,28	4,24
	1 : 800	2,14	1,93
	1 : 1 600	1,07	0,93
	1 : 3 200	0,53	0,51
2	1 : 200		19,57
	1 : 400	9,59	10,44
	1 : 800	4,79	5,23
	1 : 1 600	2,40	2,53
	1 : 3 200	1,20	1,15
	1 : 6 400	0,60	0,63
3	1 : 200		10,46
	1 : 400	5,23	5,55
	1 : 800	2,62	2,62
	1 : 1 600	1,31	1,26
	1 : 3 200	0,65	0,66
4	1 : 200		16,36
	1 : 400	8,18	8,72
	1 : 800	4,09	4,37
	1 : 1 600	2,05	2,03
	1 : 3 200	1,02	0,96
5	1 : 200		14,55
	1 : 400	7,28	7,78
	1 : 800	3,64	3,88
	1 : 1 600	1,82	1,80
	1 : 3 200	0,91	0,90
	1 : 6 400	0,45	0,49

Source : feuillet de la trousse (fourni par le demandeur).

Tableau 10 Données de validité analytique relativement au dosage sérique des anticorps anti-ADA par ELISA avec la trousse Promonitor^{MC}- Anti-ADL

ANALYTE	SENSIBILITÉ ANALYTIQUE* AU/ml	LLOQ AU/ml	VALEUR SEUIL [†] AU/ml	PRÉCISION (CV %)		CORRÉLATION AVEC RIA	LINÉARITÉ AU/ml
				INTRA	INTER		
Anti-ADA	3	3,7	10	6,6	6,6	R ² = 0,992	196 à 8,5

Source : feuillet de la trousse (fourni par le demandeur).

Abréviations : ADA : adalimumab; CV : coefficients de variation; LLOQ : *lower limit of detection*; RIA : *radio immunoassay*.

* La concentration la plus faible à laquelle le dosage des anti-ADA produit de façon constante un résultat positif ou égal à la valeur seuil.

† Valeur à laquelle un échantillon est considéré comme positif.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire des analyses* permettant la détection de l'adalimumab (ADA) et des anti-ADA par ELISA. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 11. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

Analyse de l'adalimumab (ADA)

- Cette analyse cible les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII), de maladies rhumatoïdes et de maladies psoriasiques traitées avec l'adalimumab, qui ne répondent pas au traitement ou qui ont cessé d'y répondre.
- Une augmentation soutenue du nombre d'analyses envoyées hors Québec a été observée depuis 2013-2014.
- En 2015-2016, 622 analyses (ADA et anti-ADA) ont fait l'objet d'envoi hors Québec pour un coût moyen de 240 \$. Le rapatriement de l'ensemble de ces tests est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Le centre demandeur a réalisé 286 analyses pour l'ensemble du Québec en 2016. Il anticipe que 3 fois plus d'analyses pourraient être effectuées une fois celle-ci introduite au *Répertoire*.
- Ainsi, il est estimé que 860, 2 400 et 3 900 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années, respectivement.
- Cette analyse représenterait 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 53,88.

Analyse des anticorps anti-adalimumab (anti-ADA)

- Si les concentrations sériques en ADA sont inférieures à 5 µg/ml, l'analyse des anti-ADA sera effectuée, soit l'équivalent d'environ 20 % des analyses de concentration sérique d'ADA.
- Ainsi, il est estimé que 172, 480 et 780 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années, respectivement.
- La valeur pondérée de l'analyse des anti-ADA est de 58,14.

Tableau 11 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* des analyses permettant la détection de l'adalimumab et des anti-adalimumab par ELISA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : sans l'ajout des dosages de l'ADA et des anti-ADA au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	800	1 100	1 300	3 200
Coûts	192 000 \$	264 000 \$	312 000 \$	768 000 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout des dosages de l'ADA et des anti-ADA au <i>Répertoire</i>				
Analyses de l'ADA	860	2 400	3 900	7 160
Coûts	46 337 \$	129 312 \$	210 132 \$	385 781 \$
Analyse des anti-ADA	172	480	780	1 432
Coûts	10 000 \$	27 907 \$	45 349 \$	83 256 \$
Impact net	-135 663 \$	-106 781 \$	-56 519 \$	-298 963 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus élevée			-345 300 \$
	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus faible			-273 300 \$

Ainsi, l'ajout des analyses permettant de doser les concentrations sériques de l'ADA et des anti-ADA par ELISA pourrait générer une réduction de coûts de près de 300 000 \$ pour le total des trois premières années. Par ailleurs, en considérant les algorithmes de prise en charge présentés aux annexes B et C, il est anticipé qu'une réduction des coûts de traitement de l'ordre de 2 500 \$ par test pourrait être réalisée suivant l'introduction de cette analyse au *Répertoire*.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Différents enjeux sont soulevés dans la section suivante.

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le document publié en 2016 par le NICE intitulé *Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISA-TRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) (DG22)*, conclut que:

- Les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de routine à travers le NHS (National Health Services) des trousse ELISA mentionnées en titre relativement au suivi thérapeutique des anti-TNF α chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn (MC), et ce, malgré une promesse de valeur démontrée.
- Les laboratoires qui utilisent présentement les trousse ELISA mentionnées en titre pour le suivi thérapeutique des patients MC avec perte de réponse aux anti-TNF α devraient :
 - posséder une expertise spécialisée en interprétation d'essais immuno-enzymatiques, notamment de bien comprendre les facteurs techniques pouvant affecter les résultats d'un ELISA;
 - travailler étroitement avec le médecin demandeur ou traitant, en réseau, de manière à assurer une utilisation appropriée des analyses et une interprétation juste des résultats;
 - travailler avec les cliniciens de manière à cumuler prospectivement des données locales pour réaliser des audits ou pour transmettre à un registre existant.
- Davantage de recherche est nécessaire notamment sur les volets de la validité clinique et de l'efficacité des trousse ELISA mentionnées en titre relativement au suivi thérapeutique des patients MC qui répondent aux anti-TNF α .

Health Technology Assessment

Freeman et ses collaborateurs ont publié en novembre 2016, un rapport d'évaluation intitulé *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER[®] enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor[®] ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling* [Freeman et al., 2016]. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité clinique et l'efficacité des tests ELISA dans le suivi thérapeutique de patients avec MC modérée à grave sous inhibiteurs du TNF- α par rapport au suivi standard.

Selon les auteurs, la variété des valeurs seuils de concentration sérique des inhibiteurs du TNF α observées dans les études reflète l'absence d'une valeur seuil validée.

- Les valeurs seuils dépendent du type de test utilisé, du moment où le test est effectué, du médicament analysé, de la présence ou de l'absence d'anticorps dirigés contre le médicament et du marqueur clinique utilisé pour évaluer la réponse au traitement.

- La signification clinique des valeurs seuils du test est incertaine, étant donné que les sensibilités et les spécificités des analyses ont été optimisées différemment et la définition de la perte de réponse aux inhibiteurs du TNF α était différente selon les études.
- Le moment de l'évaluation des patients et de la réalisation du test ELISA, qui ont été décrites de façon insuffisante dans les études, pourraient avoir un impact additionnel sur la variabilité des concentrations seuils d'inhibiteurs du TNF α .

Toujours selon les auteurs, plus de recherche doit être menée pour répondre aux questions suivantes :

- Comment la mesure des inhibiteurs du TNF α et leurs anticorps par ELISA varie comparativement au test RIA ou à d'autres méthodes ?
- Quelles sont les différences cliniquement significatives de performance entre les tests ELISA, RIA et HMSA⁶ ?
- Quel est le meilleur temps pour mesurer les concentrations sériques d'inhibiteurs du TNF α et ses anticorps et la fréquence des mesures ?
- Quelle est l'efficacité clinique et le coût-efficacité du suivi de patients adultes et pédiatriques atteints de la MC sous traitement d'inhibiteurs du TNF α ?

En conclusion, étant donné le manque d'évidences, notamment la rareté des études comparatives, il est difficile de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité clinique des tests destinés à effectuer le suivi des patients traités avec les inhibiteurs du TNF α [Freeman *et al.*, 2016].

Le consensus du Groupe de Toronto pour la colite ulcéreuse

Ce groupe canadien d'experts a élaboré des lignes directrices pour la prise en charge des patients souffrant de colite ulcéreuse légère à grave. Les auteurs ont entre autres conclu que le suivi thérapeutique des patients sous inhibiteurs du TNF α doit être utilisé, lorsque disponible, afin de guider les décisions thérapeutiques, et ce, particulièrement pour les patients avec une perte secondaire de la réponse. Les auteurs ne font pas mention quant à l'utilisation d'une technique particulière [Bressler *et al.*, 2015].

⁶ HMSA : homogenous mobility shift assay

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection de l'adalimumab et des anticorps anti-adalimumab par ELISA

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

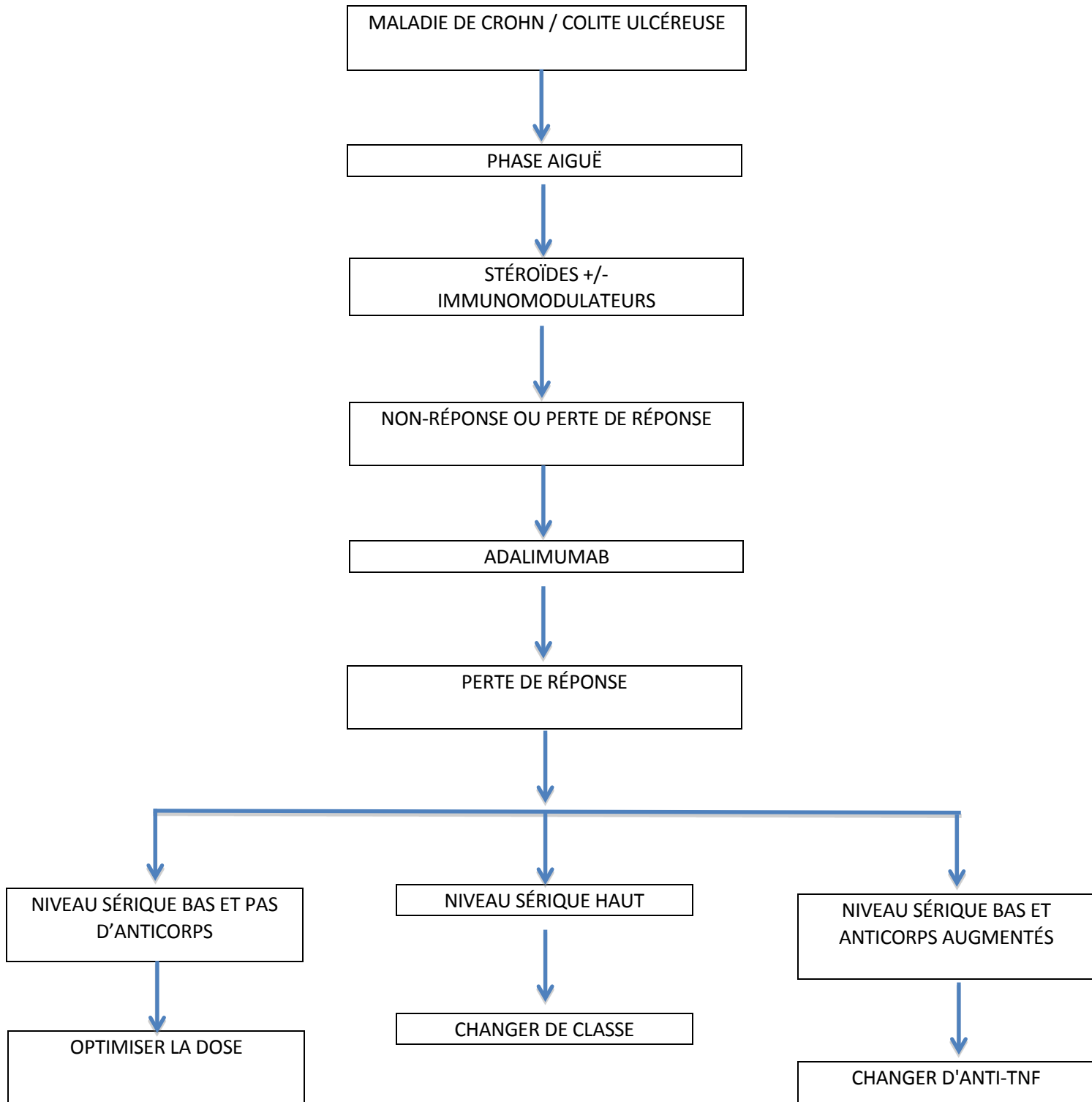
- ✓ L'analyse devrait être utilisée pour les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traitée avec l'adalimumab, qui ne répondent pas au traitement ou qui ont cessé d'y répondre.
- ✓ Les données locales de vérification de la trousse sont absentes. Le laboratoire demandeur doit fournir ces informations préalablement à sa désignation par le MSSS.
- ✓ La mise en place d'un système externe de contrôle de la qualité est également nécessaire.

ANNEXE A : Indications reconnues de l'adalimumab par Santé Canada et indications de paiement au Québec

L'adalimumab est un médicament d'exception au Québec, spécifiquement indiqué pour les maladies suivantes :

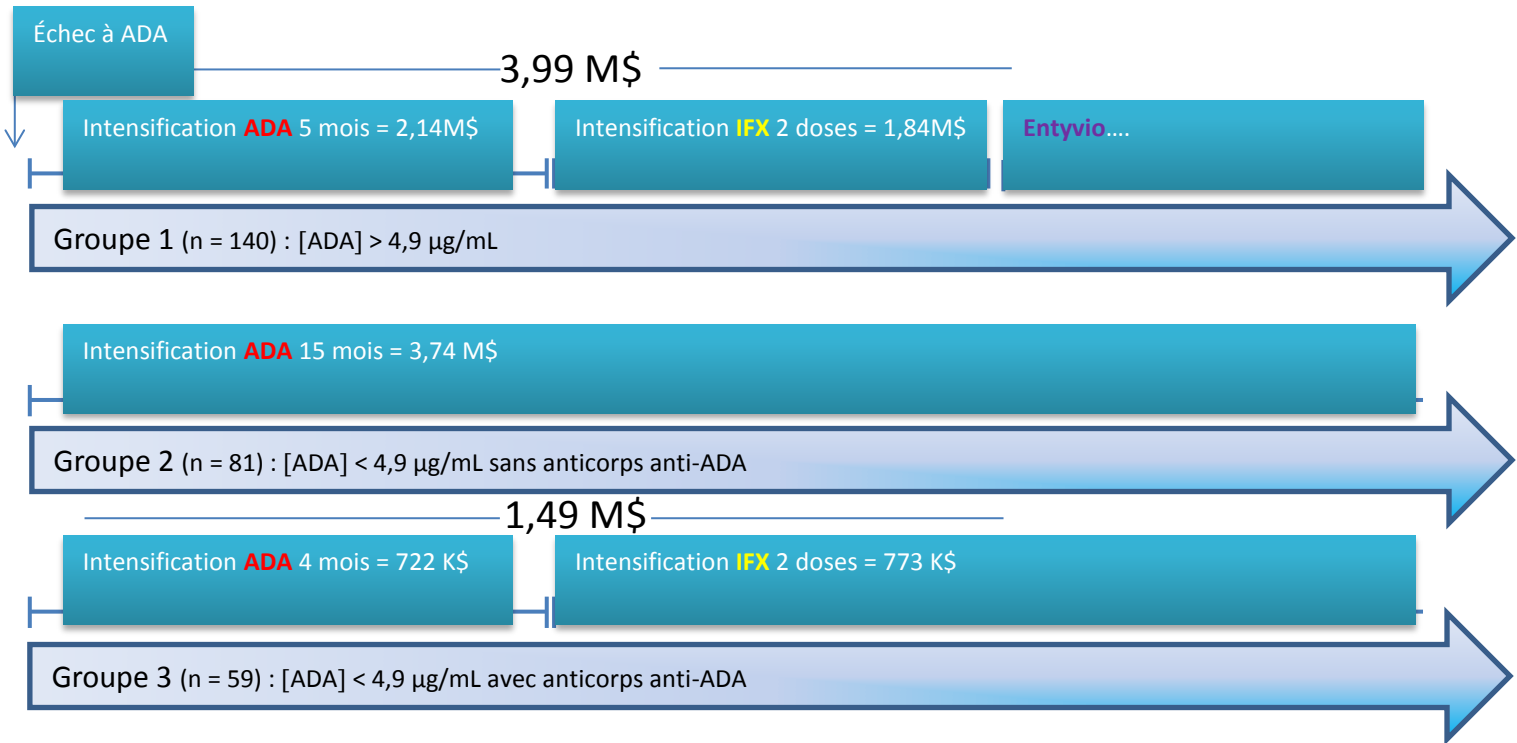
INDICATIONS RECONNUES PAR SANTÉ CANADA	INDICATIONS DE PAIEMENT RECONNUES AU QUÉBEC
Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave
Rhumatisme psoriasique	Arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde ou autre
Spondylarthrite ankylosante	Spondylite ankylosante modérée ou grave
Psoriasis	Psoriasis en plaques chronique grave
Maladie de Crohn	Maladie de Crohn modérée ou grave
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	Autre indication thérapeutique (mesure du patient d'exception)
Colite ulcéreuse	

ANNEXE B : Algorithme de traitement optimal

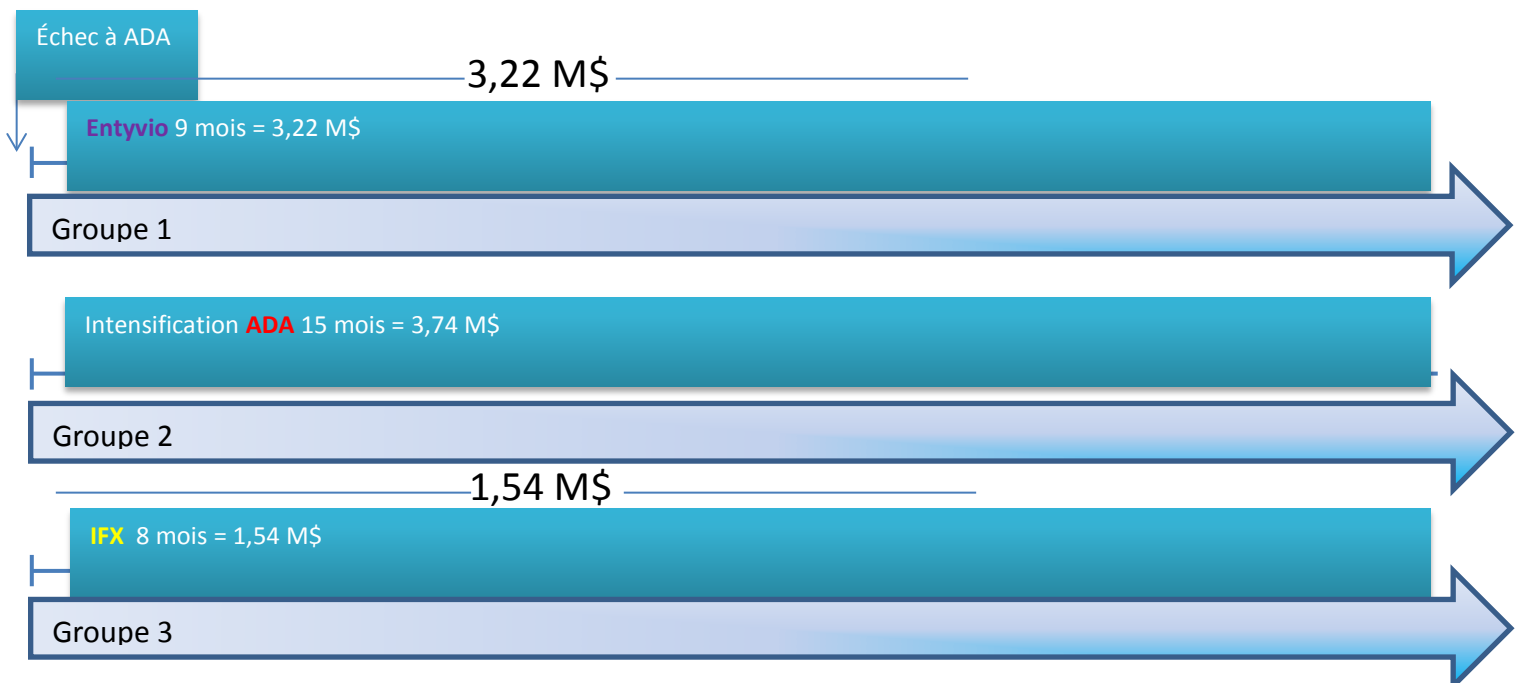


ANNEXE C : Algorithme de traitement

Sans l'introduction de l'analyse au Répertoire



Avec l'introduction de l'analyse au Répertoire



RÉFÉRENCES

- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148(5):1035-58 e3.
- Fabris M, Pistis C, Zabotti A, Picco L, Curcio F, Tonutti E, De Vita S. The detection of anti-adalimumab antibodies in a series of inflammatory polyarthritis: Three ELISA methods compared. *Drug Metab Lett* 2015;9(2):132-7.
- Fedorak RN, Veldhuyzen van Zanten S, Bridges R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: Gastroesophageal reflux disease in Canada: Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2010;24(7):431-4.
- Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyangdan D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) inhibitors [LISA-TRACKER(R) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF-alpha-Blocker ELISA kits and Promonitor(R) ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: Systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess* 2016;20(83):1-288.
- Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):396-401.
- Llinares-Tello F, de Salazar JR, Gallego JM, Soler GS, Ramirez CS, Heredia ES, Garcia JM. Analytical and clinical evaluation of a new immunoassay for therapeutic drug monitoring of infliximab and adalimumab. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(10):1845-7.
- Lowe AM, Roy PO, B.-Poulin M, 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.
- Manriquez J et Alsina-Gibert M. Determination of adalimumab and etanercept trough levels and drug antibodies in long-term psoriasis treatment: A single-centre cohort study. *Clin Exp Dermatol* 2017;42(1):14-20.
- Morita Y, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(11):1831-6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISA-TRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits). Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg22>.
- Papamichael K, Baert F, Tops S, Assche GV, Rutgeerts P, Vermeire S, et al. Post-induction adalimumab concentration is associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):53-9.

- Perry M, Bewshea C, Brown R, So K, Ahmad T, McDonald T. Infliximab and adalimumab are stable in whole blood clotted samples for seven days at room temperature. *Ann Clin Biochem* 2015;52(Pt 6):672-4.
- Porter RS, réd. *Le manuel Merck de diagnostic et de thérapeutique*. 5^e éd. française. Paris, France : Éditions de médecine; 2014.
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014a;12(1):80-4 e2.
- Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014b;109(8):1250-6.
- Ruiz-Arguello B, del Agua AR, Torres N, Monasterio A, Martinez A, Nagore D. Comparison study of two commercially available methods for the determination of infliximab, adalimumab, etanercept and anti-drug antibody levels. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(12):e287-9.
- Silva-Ferreira F, Afonso J, Pinto-Lopes P, Magro F. A systematic review on infliximab and adalimumab drug monitoring: Levels, clinical outcomes and assays. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(9):2289-301.
- Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing anti-TNF-alpha therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(4):550-7.e2.
- Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):522-30.e2.