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

HUMIRA[MC] – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

JUIN 2016

Marque de commerce : Humira
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : AbbVie
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

Marque de commerce : Humira
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : AbbVie
Forme : Solution injectable sous-cutanée (fiole)
Teneur : 50 mg/ml (0,8ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre :

- d'ajouter une indication reconnue à Humira[MC] pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire, si la condition est respectée;
- d'inscrire la solution injectable sous-cutanée d'Humira[MC], sous forme de fiole, si la condition est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

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

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

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

et

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 24 mg/m^2 (dose maximale de 40 mg) aux 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale (TNF), prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est indiqué, entre autres, « en association avec le méthotrexate (MTX), pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 2 ans à 17 ans qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). Humira[MC] peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque le traitement prolongé par le MTX n'est pas approprié ». L'abatacept (Orencia[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]) sont d'autres agents biologiques inscrits pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire, selon certaines conditions. L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes des médicaments dans la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon certaines conditions. Il s'agit de la deuxième évaluation d'Humira[MC] pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire par l'INESSS.

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

BREF HISTORIQUE

Octobre 2013 Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire a été reconnue en octobre 2013 chez les enfants de 4 ans à 17 ans. L'évaluation était basée sur l'étude de Lovell (2008). Rappelons qu'il s'agit d'un essai clinique de retrait qui débute avec une phase ouverte au cours de laquelle tous les enfants étaient traités avec l'adalimumab, avec ou sans MTX, pendant 16 semaines. Ceux qui, au terme de cette phase, présentaient une amélioration d'au moins 30 % de leurs symptômes, telle que définie selon le critère spécifique à l'AJI développé par l'American College of Rheumatology (ACR Pedi 30), pouvaient participer aux autres phases de l'étude. Au cours de la deuxième phase de 32 semaines, à répartition aléatoire et à double insu, l'adalimumab a été comparé à un placebo, tous deux avec ou sans MTX. Vient ensuite une phase de prolongation ouverte durant laquelle tous recevaient de l'adalimumab, avec ou sans MTX. Les résultats montrent qu'après 48 semaines, l'adalimumab est associé à un risque d'exacerbation des symptômes d'arthrite plus faible que le placebo, avec ou sans MTX. De plus, pour les enfants qui ont poursuivi le traitement avec l'adalimumab, les résultats à la semaine 48 indiquent que les bénéfices obtenus pour les critères de l'ACR à 16 semaines se maintiennent et qu'une plus grande proportion de patients obtient une amélioration d'au moins 90 % de leurs symptômes, telle que définie selon le critère spécifique à l'AJI développé par l'American College of Rheumatology (ACR Pedi 90). Au chapitre de l'innocuité, les infections et les réactions au point d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Les résultats d'une phase de prolongation ouverte (Lovell 2011) démontrent que les bénéfices persistent jusqu'à six ans.

Bien qu'il eût été souhaitable de pouvoir comparer l'effet de l'adalimumab à celui d'un autre agent biologique, l'INESSS a jugé, sur la recommandation d'experts, que la démonstration d'efficacité contre placebo est suffisante compte tenu de l'ampleur de la réponse obtenue et du fait qu'elle était jugée comparable à celle des autres agents biologiques.

Dans les présents travaux, l'INESSS a retenu les études de Kingsbury (2014) et de Doycheva (2014), ainsi que la méta-analyse de Simonini (2014).

Enfants âgés de 2 ans à 4 ans

L'étude de Kingsbury est un essai observationnel, multicentrique, à devis ouvert. Celui-ci, d'une durée minimale de 24 semaines, a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab, administré à la dose de 24 mg/m^2 (dose maximale de 20 mg) toutes les 2 semaines chez 32 enfants atteints de l'une des formes d'AJI, âgés de 2 ans à moins de 4 ans ou de 4 ans et plus, mais dont le poids est inférieur à 15 kg. La majorité des enfants recevaient du MTX. Le paramètre d'évaluation principal consiste en la recension des effets indésirables. On mesure notamment la réponse ACR Pedi 30 ainsi que d'autres paramètres d'efficacité. Les résultats de cette étude montrent, tel qu'attendu, que les infections sont l'effet indésirable le plus fréquent. Les réponses ACR Pedi 30 entre la semaine 12 et la semaine 96 sont de 90 % et plus. Le profil d'innocuité ainsi que l'efficacité sont semblables à ceux observés chez les patients plus âgés atteints d'AJI de forme polyarticulaire.

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

Uvéite associée à l'AJI
L'INESSS a examiné l'étude de Doycheva ainsi que la méta-analyse de Simonini, toutes deux portant sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement des enfants atteints d'AJI et présentant une uvéite chronique et résistante aux immunomodulateurs conventionnels. Plusieurs limites sont identifiées telle une hétérogénéité dans les formes d'arthrite dont sont atteints les enfants ainsi que le recours à des études ouvertes, à répartition non aléatoire et non contrôlées. L'appréciation de la preuve est donc limitée par la faiblesse des données disponibles. Néanmoins, à la lumière de leur pratique clinique et de ces données, les experts consultés sont d'avis que l'ampleur de la réponse à l'adalimumab serait semblable à celle de l'infliximab et est plus importante que celle de l'étanercept pour le traitement de l'uvéite chronique en présence d'une forme d'AJI. Actuellement, aucun agent biologique ne possède d'indication de la part de Santé Canada pour le traitement de l'uvéite.

Présentation sous forme de fiole
Actuellement, deux présentations, soit la seringue préremplie et le stylo, sont inscrites à la section des médicaments d'exception pour d'autres indications de cet ant-TNF. Ces présentations sont adaptées plus spécifiquement à la clientèle adulte car elles n'offrent pas la flexibilité nécessaire qui permettrait de prélever une quantité de la solution injectable d'adalimumab correspondant à des doses pédiatriques. Chez les enfants, le volume d'adalimumab à injecter dans le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire est déterminé en fonction de la taille et du poids de l'enfant. Ainsi, les enfants âgés de 2 ans à 17 ans requièrent l'administration d'une dose unique variant de 10 mg à 40 mg toutes les 2 semaines. La fiole à usage unique, dont la solution restante ne peut être utilisée, est la seule présentation permettant l'administration de telles doses destinées à la clientèle pédiatrique.

Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la fiole à usage unique d'adalimumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Besoin de santé
On dispose actuellement de deux anti-TNF dont l'indication de paiement est pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire, soit l'étanercept et l'infliximab. Il est possible que certains patients ne répondent pas suffisamment à l'un ou l'autre de ces médicaments. L'ajout d'un nouvel anti-TNF est d'intérêt puisqu'il n'y a pas de séquence établie dans le choix des agents biologiques pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire. Le clinicien peut alors prescrire un autre anti-TNF ou un agent biologique dont le mécanisme d'action diffère, tel que l'abatacept ou le tocilizumab. La technique de recombinaison génétique utilisée pour produire l'adalimumab diffère de celle utilisée pour les deux autres anti-TNF. En effet, il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain. De plus, son mode d'administration sous-cutané est moins contraignant pour les patients que la perfusion intraveineuse de l'infliximab. Finalement, l'adalimumab est habituellement administré toutes les deux semaines alors que l'étanercept, dont l'administration est également par voie sous-cutanée, est administré hebdomadairement.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'adalimumab satisfait toujours au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire a été reconnue en octobre 2013 chez les enfants âgés de 4 ans à 17 ans.
- Les nouvelles données appréciées permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité chez les enfants de 2 ans à 4 ans.
- L'ampleur de la réponse à l'adalimumab apparaît semblable à celle de l'infliximab et plus importante que celle de l'étanercept pour le traitement de l'uvéite chronique en présence d'une forme d'AJI sur la base des données et de l'expérience cliniques.
- L'accès à l'adalimumab permettrait d'offrir un choix de traitement supplémentaire pour les enfants.
- L'accès à la fiole est pertinent compte tenu du fait qu'il s'agit de la seule présentation permettant de prélever des doses d'adalimumab destinées à la clientèle pédiatrique.

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

Le prix de la fiole d'adalimumab est de 714,24 $. Il est le même que celui de la seringue et du stylo préremplis. Le coût annuel de traitement est de 18 570 $ peu importe le poids du patient. Ces coûts incluent les pertes de médicament. À cet effet, l'INESSS déplore que la fiole soit à usage unique, ce qui entraîne un gaspillage chez les enfants de plus petit poids. Le coût de traitement des autres agents biologiques inscrits sur les listes pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire varie, pour la première année de traitement, de 5 824 $ à 19 740 $ chez les enfants ayant un poids moyen allant de 20 kg à 60 kg. À partir de la deuxième année, le coût de traitement annuel de ces agents de comparaison varie de 5 824 $ à 18 942 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée. Elle compare l'adalimumab à l'infliximab chez les patients atteints d'uvéite chronique associée à une AJI lorsque l'uvéite s'avère réfractaire aux traitements avec des immunomodulateurs conventionnels tels que le MTX. Bien que le choix du type d'étude soit adéquat, l'INESSS ne retient pas ses conclusions. De fait, l'estimation des coûts associés aux conséquences découlant de l'uvéite et l'extrapolation de ces données à long terme sont empreintes d'une grande incertitude. De plus, puisque l'indication demandée par le fabricant ne porte pas spécifiquement sur l'uvéite chronique, mais sur l'AJI de forme polyarticulaire, l'INESSS juge que tous les comparateurs inscrits aux listes des médicaments pour cette dernière indication doivent être inclus. Puisqu'il est d'avis que des différences existent entre ces produits au regard de certains paramètres cliniques, il a réalisé sa propre analyse coût-conséquences.

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

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant l'adalimumab aux autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire

	Adalimumab[a] 24 mg/m^2	Abatacept[b] 10 mg/kg	Infliximab[c] 3 mg/kg puis 5 mg/kg	Étanercept[d] 0,8 mg/kg	Tocilizumab[e] 10 mg/kg (< 30 kg) 8 mg/kg (≥ 30 kg)
Coût annuel du médicament[f] – première année					
Poids moyen					
20 kg	18 570 $	6 435 $	7 520 $	6 193 $	5 824 $
29 kg		12 869 $	12 220 $	9 471 $	11 648 $
50 kg		12 869 $	19 740 $	15 300 $	11 648 $
60 kg		19 304 $	19 740 $	18 942 $	13 978 $
	L'adalimumab est généralement plus coûteux.				
Coût annuel du médicament[f] – années suivantes					
Poids moyen					
20 kg	18 570 $	5 975 $	6 110 $	6 193 $	5 824 $
29 kg		11 950 $	12 220 $	9 471 $	11 648 $
50 kg		11 950 $	18 330 $	15 300 $	11 648 $
60 kg		17 925 $	18 330 $	18 942 $	13 978 $
	L'adalimumab est généralement plus coûteux.				
Paramètres cliniques					
Administration					
Voie	S.C.	I.V.	I.V.	S.C.	I.V.
Absentéisme lié à l'administration	Non	Oui	Oui	Non	Oui
	Avantage l'adalimumab et l'étanercept				
Indication chez les enfants de 2 à 4 ans	Oui	Non	Non	Non	Oui
Efficacité globale comparative	Semblable				Non déterminée
Efficacité spécifique en présence d'uvéite chronique associée	L'ampleur de la réponse à l'adalimumab serait semblable à celle de l'infliximab et est plus importante que celle de l'étanercept.				
Profil d'innocuité comparatif	Semblable				Non déterminé

a La dose maximale est de 20 mg chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans et de 40 mg chez ceux âgés de 4 ans à 17 ans lors de l'administration toutes les 2 semaines.
b Coût de traitement calculé lors de l'administration toutes les 2 semaines pour 3 doses puis toutes les 4 semaines.
c Selon la posologie prévue dans l'indication de paiement, la dose habituelle est de 3 mg/kg pour 3 doses, mais elle peut être augmentée à 5 mg/kg après 3 doses ou dès la semaine 14.
d La dose maximale est de 50 mg lors de l'administration hebdomadaire du produit.
e Coût de traitement calculé lors d'une administration toutes les 4 semaines du produit.
f Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015. Il tient compte de la perte en médicament le cas échéant, mais ne tient pas compte du coût des services professionnels du pharmacien.
S.C. Sous-cutanée
I.V. Intraveineuse

Au regard du coût annuel de traitement, il ressort que l'adalimumab est généralement plus coûteux que ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire. Plus

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

spécifiquement, lorsque la comparaison est réalisée contre l'étanercept, soit l'agent le plus utilisé selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2014 au 30 novembre 2015, le coût de traitement incrémental varie de 3 270 $ à 12 377 $ selon le poids du patient (20 kg à 50 kg). Toutefois, pour un patient de 60 kg, l'étanercept est plus coûteux de 372 $ par année peu importe l'année d'utilisation.

L'efficacité globale comparative et le profil d'innocuité comparatif de l'adalimumab, de l'abatacept, de l'infliximab et de l'étanercept ont été jugés semblables dans le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire. Il n'est toutefois pas possible de statuer sur le profil comparatif du tocilizumab en l'absence de données comparatives avec d'autres agents biologiques. Il est à noter que l'adalimumab et le tocilizumab sont les seuls produits indiqués spécifiquement chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 4 ans atteints d'AJI de forme polyarticulaire. De surcroît, l'adalimumab et l'étanercept sont les seuls agents qui s'administrent par voie sous-cutanée.

Les experts consultés sont d'avis que l'ampleur de la réponse à l'adalimumab serait semblable à celle de l'infliximab et est plus importante que celle de l'étanercept pour le traitement de l'uvéite chronique en présence d'une forme d'AJI. Toutefois, il n'est pas possible d'évaluer l'effet à long terme de ces traitements ni d'estimer les coûts associés aux conséquences découlant de l'uvéite.

En considérant l'ensemble des éléments décrits, l'INESSS juge que les bénéfices cliniques associés à l'adalimumab ne justifient pas son coût de traitement généralement plus élevé par rapport à ses comparateurs. Ainsi, il est d'avis que l'adalimumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire.

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

L'objectif principal du traitement de l'AJI de forme polyarticulaire est de contrôler l'inflammation chronique afin de réduire les dommages potentiels sur le cartilage des enfants en croissance. Il est important de traiter agressivement et le plus tôt possible les enfants pour éviter les séquelles physiques de la maladie et leur assurer une qualité de vie plus adéquate. En effet, une maladie inflammatoire chronique peut entraîner, entre autres, un ralentissement de la croissance ainsi que des problèmes de mobilité. De plus, les jeunes enfants atteints d'AJI sont à risque de souffrir d'uvéite, une inflammation intraoculaire habituellement bénigne, mais dont la chronicité est associée à des complications graves telles qu'une diminution permanente de l'acuité visuelle, des cataractes, du glaucome ou de la cécité. En raison de son efficacité documentée dans la littérature scientifique, certains experts privilégient d'emblée l'utilisation de l'adalimumab lorsque les manifestations d'arthrite sont accompagnées d'antécédents d'uvéite.

Considérant l'organisation des soins de santé, le remboursement de l'adalimumab pour le traitement des enfants atteints d'AJI de forme polyarticulaire pourrait présenter des avantages. D'une part, son mode d'administration sous-cutané fait en sorte qu'il n'est pas nécessaire de se rendre à l'hôpital ou dans une clinique de perfusion ou encore d'avoir recours à du personnel infirmier à domicile pour le recevoir, comme c'est le cas avec l'infliximab, le tocilizumab ou l'abatacept. Tout comme l'étanercept, l'adalimumab peut être administré au domicile du patient sans aide médicale. Par conséquent, il ne requiert pas le recours à un plateau technologique ni la présence d'une ressource médicale pour son administration.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui est basée sur une approche épidémiologique et sur des données de facturation. À la suite de l'ajout d'une indication de paiement, les parts de marché de l'adalimumab pour le traitement de l'AJI polyarticulaire seraient de l'ordre de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des 3 prochaines années. Elles proviendraient [redacted]

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Humira[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'AJI polyarticulaire

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut					
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n.d.
INESSS[b]	RAMQ	92 850 $	111 420 $	129 990 $	334 260 $
	Nombre de personnes	5	6	7	7[c]
Impact net[a]					
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[redacted] $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] $
INESSS	RAMQ[d]	45 495 $	64 640 $	73 739 $	183 874 $
	Analyses de sensibilité[e]	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			90 610 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			236 322 $

a Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte des pertes en médicament liées au conditionnement, le cas échéant.
b Les estimations excluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
d Le poids moyen des enfants traités est de 29 kg.
e Le poids moyen des enfants traités varie de 20 kg à 50 kg.
n.d. Non disponible

Selon l'INESSS, les comparateurs retenus par le fabricant et les parts de marché de l'adalimumab sont jugés adéquats. Toutefois, il a considéré les éléments clés suivants :

- Afin de circonscrire sa population d'intérêt, une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ, pour l'indication de paiement de l'AJI, pour la période allant du 1er décembre 2014 au 30 novembre 2015, a été retenue.
- Des poids moyens moins élevés que ceux retenus par le fabricant ont été considérés compte tenu de la moyenne d'âge des patients atteints d'AJI dans les données de facturation de la RAMQ.

Sur cette base, des coûts supplémentaires d'environ 184 000 $ sont anticipés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication de paiement. Les estimations présentées pourraient être surestimées puisque certains patients reçoivent déjà l'adalimumab par la mesure du patient d'exception. De plus, certaines économies d'une ampleur difficilement estimable pourraient être réalisées en établissements; certains enfants âgés de moins de 10 ans qui reçoivent l'infliximab à l'hôpital pourraient désormais recevoir l'adalimumab en ambulatoire.

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

Considérations particulières
Bien que l'INESSS soit sensible aux besoins des enfants atteints d'AJI de forme polyarticulaire en raison des séquelles physiques qu'engendre cette maladie, les bénéfices démontrés ne parviennent pas à contrebalancer son coût plus élevé.

L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'adalimumab chez les patients atteints d'AJI ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis qu'il est responsable d'ajouter une indication reconnue à l'adalimumab aux listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire et d'inscrire sa présentation en fiole, si la condition suivante est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :
- L'adalimumab est généralement plus coûteux que ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire.
- L'utilisation de la fiole à usage unique est associée à des pertes en médicament pour les patients de plus petit poids; la disponibilité de fioles de plus petits formats est souhaitée pour la population pédiatrique.

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

Motifs de la position majoritaire
- La valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire a été reconnue en octobre 2013 chez les enfants âgés de 4 ans à 17 ans.
- Les nouvelles données appréciées permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité chez les enfants de 2 ans à 4 ans.
- L'accès à l'adalimumab permettrait d'offrir un choix de traitement supplémentaire pour les enfants.
- L'accès à la fiole est pertinent compte tenu du fait qu'il s'agit de la seule présentation permettant de prélever des doses d'adalimumab destinées à la clientèle pédiatrique.
- L'adalimumab est généralement plus coûteux que ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire.
- Le profil d'efficacité et d'innocuité de l'adalimumab est jugé semblable à celui de ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire. Quant au bénéfice

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

au regard de l'uvéite chronique associée, il est difficilement appréciable à long terme et l'estimation des coûts découlant des conséquences de l'uvéite est empreinte d'une grande incertitude. Ainsi, les coûts plus élevés de l'adalimumab ne sont pas contrebalancés par des bénéfices cliniques.
- Les enfants atteints d'AJI de forme polyarticulaire doivent être traités agressivement et le plus tôt possible pour éviter les séquelles physiques de la maladie et leur assurer une qualité de vie plus adéquate.
- L'ajout d'une indication reconnue entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 184 000 $ sur le budget de la RAMQ pour le traitement de 7 patients au cours des 3 prochaines années.

Motifs de la position minoritaire
- La valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire a été reconnue en octobre 2013 chez les enfants âgés de 4 ans à 17 ans.
- Les nouvelles données appréciées permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité chez les enfants de 2 ans à 4 ans.
- L'adalimumab est généralement plus coûteux que ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire.
- Le profil d'efficacité et d'innocuité de l'adalimumab est jugé semblable à celui de ses comparateurs pour le traitement de l'AJI de forme polyarticulaire. Quant au bénéfice au regard de l'uvéite chronique associée, il est difficilement appréciable à long terme et l'estimation des coûts découlant des conséquences de l'uvéite est empreinte d'une grande incertitude. Ainsi, les coûts plus élevés de l'adalimumab ne sont pas contrebalancés par des bénéfices cliniques.
- Bien que l'INESSS soit sensible aux besoins des enfants atteints d'AJI de forme polyarticulaire en raison des séquelles physiques qu'engendre cette maladie, cela est insuffisant pour contrebalancer le coût de traitement avec l'adalimumab, qui est plus élevé que celui des autres agents biologiques utilisés pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Doycheva D., Zierhut M.,Blumenstock G et coll**. Immunomodulatory therapy with tumour necrosis factor a inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior uveitis: long term results. BJOphthalmol 2014;98(4):523-8.
- **Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G et coll**. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. Clin Rheumatol 2014;33:1433-41.
- **Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et coll.** for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2008a;359:810-20.
- **Lovell DJ, Ruperto N, Reiff A, et coll.** Long-Term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Chicago, USA, 2011.
- **Simonini G., Druce K., Cimaz R. et coll**. Current Evidence of Anti–Tumor Necrosis Factor α Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach of Individual Drugs. Arthritis Care Res 2014;66(7):1073-84.

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

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