

AMGEVITA^{MC}

Colite ulcéreuse chez l'enfant

Avis transmis au ministre en janvier 2023

Marque de commerce : Amgevita

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue, stylo)

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

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Amgevita^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave :
 - en présence d'un score Mayo total de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

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

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

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Amgevita^{MC} est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^{MC}. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Amgevita^{MC}, tout comme son produit de référence Humira^{MC}, est notamment indiqué pour « induire et maintenir une rémission clinique chez les enfants âgés de 5 ans et plus atteints de colite ulcéreuse modérément ou fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes et/ou l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (6-MP) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication chez l'enfant, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées du monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2018 dans la population canadienne (Coward 2018). Au Québec, l'incidence de la colite ulcéreuse était d'environ 10,7 par 100 000 personnes entre 2001 et 2008 (Kaplan 2019). La colite ulcéreuse est de plus en plus fréquente chez les enfants au Canada et souvent diagnostiquée chez les enfants de moins de 10 ans (Benchimol 2017). En 2008, environ 67 enfants étaient atteints de colite ulcéreuse au Québec et la prévalence estimative était de 6,22 cas par 100 000 enfants (Benchimol 2017, Kaplan 2017).

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui peut affecter le colon et le rectum. Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Selon la gravité des symptômes, la colite ulcéreuse peut être légère, modérée ou grave. Chez l'enfant, la colite ulcéreuse se présente souvent de façon plus agressive et avec une atteinte intestinale plus diffuse (Turner 2018). Elle se traduit par des diarrhées, des rectorragies, la présence de mucus dans les selles et des douleurs abdominales intenses. Environ la moitié des patients atteints de colite ulcéreuse présentent des symptômes relativement légers. La fièvre et une perte de poids peuvent être présentes. Cette perte de poids peut entraîner un retard de croissance dû à la malabsorption des nutriments par l'intestin malade chez 5 % des patients (Dan 2017, CCFC 2018). En plus des symptômes intestinaux, les enfants atteints de colite ulcéreuse peuvent présenter de l'asthénie et des manifestations extra-intestinales.

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

Le traitement de la colite ulcéreuse a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique, de guérir la muqueuse et d'améliorer la qualité de vie. Les enfants atteints de colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave peuvent être traités à l'aide de traitements conventionnels (préparations d'acide 5-aminosalicylique [5-ASA], corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs oraux) ou d'agents biologiques. Actuellement, des agents biologiques, notamment l'adalimumab et l'infliximab peuvent être accessibles par le biais de la mesure de patient d'exception.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ENVISION I (Croft 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cette étude a été effectuée avec le produit biologique de référence (Humira^{MC}). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Amgevita^{MC} est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Étude ENVISION I

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab comparativement à un placebo. Elle a été réalisée sur 93 enfants de 4 à 17 ans atteints de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave (définie comme un score Mayo total de 6 à 12 points et un sous-score à l'endoscopie de 2 ou 3 points), et ce, malgré un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs oraux. Le diagnostic de colite ulcéreuse devait être confirmé depuis au moins 12 semaines avant l'entrée dans l'étude. Les patients ayant des antécédents d'intolérance ou de non-réponse aux corticostéroïdes ou aux immunosuppresseurs étaient également inclus. Parmi les paramètres d'exclusion d'intérêt figurent la présence d'un échec antérieur de l'infliximab ou de tout anti-TNF α , les antécédents de colectomie, une chirurgie intestinale planifiée, un traitement antérieur à l'adalimumab et la maladie de Crohn.

L'étude comprend une période d'induction de 8 semaines suivie d'une période de maintien de 44 semaines. Au début de la période d'induction, 77 patients ont été répartis aléatoirement, selon un ratio 3:2, pour recevoir par injection sous-cutanée :

- 1 dose élevée d'adalimumab, soit 2,4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, puis 1 dose de 1,2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 80 mg) à la semaine 2 et de 0,6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6 ou
- 1 dose standard d'adalimumab, soit 2,4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 160 mg) à la semaine 0, un placebo à la semaine 1, puis 1 dose de 1,2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 80 mg) à la semaine 2 et de 0,6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.

Après un amendement du protocole en cours d'étude (amendement 4), les 16 patients restant inscrits dans la phase d'induction ont reçu le traitement d'induction par l'adalimumab à devis ouvert, à raison de 1 dose élevée d'adalimumab, soit 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.

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

Les 62 patients ayant eu une réponse clinique à la semaine 8, basée sur le score Mayo partiel (définie comme une diminution ≥ 2 points et $\geq 30\%$ par rapport au début de l'étude sans endoscopie) ont été à nouveau répartis aléatoirement selon un ratio 1:1, pour recevoir, comme traitement de maintien par voie sous-cutanée :

- 1 dose élevée d'adalimumab, soit 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) chaque semaine;
- 1 dose standard d'adalimumab, soit 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines.

Avant la modification du protocole de l'étude, 12 patients supplémentaires qui avaient obtenu une réponse clinique selon le score Mayo partiel ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo; toutefois, ils n'ont pas été inclus dans l'analyse finale de l'efficacité. Il convient de mentionner que les patients initialement affectés au placebo en phase de maintien ne l'ont plus reçu à la suite du retrait de ce dernier après l'amendement 4, et ce, au profit d'un contrôle par un groupe témoin externe. Les patients qui présentaient une poussée de la maladie à la semaine 12 ou après celle-ci ont été répartis aléatoirement pour recevoir 1 nouvelle dose d'induction d'adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) ou de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) et ont par la suite poursuivi leur traitement à la dose de maintien assignée.

Les 2 coparamètres d'évaluation principaux sont la rémission clinique à la semaine 8 basée sur le score Mayo partiel dans la population en intention de traiter (ITT) et la rémission clinique à la semaine 52 basée sur le score Mayo total sur la population en intention de traiter en phase de maintien (miTT). La population ITT (n = 77) comprend tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose d'induction lors de la période à double insu avant l'amendement 4, les patients ayant reçu à devis ouvert 1 dose d'induction élevée en étant exclus. La population miTT (n = 62), comporte les patients ayant eu une réponse à la semaine 8 et qui ont été affectés aléatoirement à 1 dose élevée ou standard d'adalimumab en phase de maintien, les enfants initialement repartis pour recevoir un placebo en étant exclus.

Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1, les coparamètres principaux ont été testés selon une approche hiérarchisée, laquelle est effectuée, dans un 1^{er} temps, chez les patients traités par l'association des doses standard et élevée d'adalimumab comparativement au groupe témoin externe, et, dans un 2^e temps, par l'analyse séparée des différents groupes de doses d'adalimumab (standard et élevée) par rapport au groupe témoin externe. Les paramètres secondaires clés, évalués à la semaine 52 dans la population miTT, sont testés selon cette même approche hiérarchisée (1- la réponse clinique, 2- la guérison de la muqueuse, 3- la rémission clinique durable et 4- la rémission clinique sans corticostéroïdes). Des comparaisons entre chaque groupe de doses d'adalimumab (standard et élevée) par rapport au groupe témoin externe ont été effectuées au moyen du test du Chi-2 bilatéral, avec un seuil de signification α à 5 %. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

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

Principaux résultats d'efficacité pour la période d'induction de l'étude ENVISION I (Croft 2021)

Paramètre d'évaluation ^a	Adalimumab Dose élevée ^{b,c}	Adalimumab Dose standard ^d	Adalimumab Groupes combinés-traitement d'induction ^b	Placebo (témoin externe)
Population ITT-E	(n = 47)	(n = 30)		
INDUCTION À 8 SEMAINES				
Rémission clinique ^e	60 % p < 0,0001	43 % p = 0,38	53 % p < 0,0001	19,8 %

ITT-E : Population ITT excluant les patients ayant reçu à devis ouvert 1 dose d'induction élevée.

- a Résultats exprimés en proportion de patients. Toutes les valeurs p ajustées rapportées sont calculées par rapport au placebo (témoin externe).
- b Ne comprend pas la dose élevée d'induction d'adalimumab à devis ouvert administré à raison de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2.
- c L'adalimumab a été administré à raison de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) aux semaines 0 et 1, de 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 et de 0,6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.
- d L'adalimumab a été administré à raison de 2,4 mg/kg (maximum de 160 mg) à la semaine 0, placebo à la semaine 1, et à 1,2 mg/kg (maximum de 80 mg) à la semaine 2 puis 0,6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) aux semaines 4 et 6.
- e Basée sur le score Mayo partiel (définie comme un score Mayo partiel [sans endoscopie] de 2 points ou moins, dont aucun sous-score n'est supérieur à 1) à la semaine 8.

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

Principaux résultats d'efficacité pour la période de maintien de l'étude ENVISION I (Croft 2021)

Paramètre d'évaluation ^a	Adalimumab Dose élevée ^b	Adalimumab Dose standard ^c	Adalimumab Groupes combinés-traitement de maintien	Placebo (témoin externe)
Population mITT-E	(n = 31)	(n = 31)		
MAINTIEN À 52 SEMAINES				
Rémission clinique ^d	45 % p = 0,0001	29 % p = 0,38	37 % p = 0,0001	18 %
Réponse clinique ^e	68 % p = 0,0001	61 % p = 0,008	64 % p = 0,0001	26 %
Guérison de la muqueuse ^f	52 % p = 0,0001	39 % p = 0,38	45 % p = 0,0001	22 %
Rémission clinique durable ^g	(n = 22) 45 % p = 0,0001	(n = 21) 43 % p = 0,29	(n = 43) 43 % p = 0,0001	15 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes ^h	(n = 16) 31 % p = 1	(n = 13) 30 % p = 1	(n = 29) 31 % p = 0001	24 %

mITT-E : Population mITT où sont exclus les patients ayant reçu le placebo.

- a Résultats exprimés en proportion de patients. Toutes les valeurs p ajustées rapportées sont calculées par rapport au placebo (témoin externe).
- b L'adalimumab a été administré à raison de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les semaines.
- c L'adalimumab a été administré à raison de 0,6 mg/kg (maximum de 40 mg) toutes les 2 semaines.
- d Basée sur le score Mayo total (définie comme un score Mayo de 2 points ou moins, dont aucun sous-score n'est supérieur à 1 chez des répondants, selon le score Mayo partiel à la semaine 8) à la semaine 52.
- e Définie comme une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 % chez les répondants, selon le score Mayo partiel (sans endoscopie) à la semaine 8.
- f Définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point chez des répondants à la semaine 8, selon le score Mayo partiel (sans endoscopie).
- g Définie par une rémission à la semaine 52 chez des patients en rémission, selon le score Mayo partiel à la semaine 8.
- h Définie par une rémission clinique sans prise de corticostéroïdes à la semaine 52 chez les répondants, selon le score Mayo partiel (sans endoscopie) à la semaine 8.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'efficacité de l'adalimumab. Elle est par ailleurs comparable à celle d'autres études déjà appréciées pour l'évaluation de cette condition chez l'adulte.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon le statut de rémission basé sur le score Mayo partiel à la semaine 8, ce qui est approprié. Une stratification des résultats selon l'intensité de la colite ulcéreuse modérée à grave de départ aurait été souhaitable, de l'avis d'experts consultés, puisque le traitement diffère actuellement en clinique selon la gravité de l'atteinte.
- Il y a eu plusieurs amendements du protocole, dont l'amendement 4 en raison de réticences à affecter à un placebo des enfants qui avaient répondu au traitement d'induction. Pour cette raison, une comparaison avec un groupe témoin externe ayant reçu un placebo, tiré d'une méta-analyse portant sur des études réalisées sur des adultes et dont le devis et les définitions des paramètres d'évaluation étaient similaires, a servi à analyser les résultats pour les paramètres

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

principaux d'évaluation de l'étude. Ce choix reposait sur l'hypothèse selon laquelle les proportions de rémission clinique des patients traités par le placebo sont comparables entre les adultes et les enfants. Une telle comparaison constitue une limite importante. Les experts consultés estiment cette approche tout de même acceptable en raison de la difficulté de recrutement dans les études chez les enfants.

- Les coparamètres principaux d'évaluation ainsi que les paramètres secondaires clés sont jugés pertinents. Selon les experts consultés, bien que l'utilisation du score Mayo total soit appropriée en recherche clinique, il a moins d'utilité en pratique clinique que le *pediatric ulcerative colitis activity index* (PUCAI) en raison notamment des difficultés à réaliser des endoscopies rapprochées. Finalement, l'étude a inclus la rémission clinique sans corticostéroïdes, paramètre secondaire d'efficacité cliniquement pertinent en pédiatrie.
- Environ 20 % des patients ont arrêté l'étude en période d'induction, majoritairement en raison de non-réponse au traitement. Le retrait de consentement, le manque d'efficacité et les effets indésirables constituaient les principales causes d'abandon (14 %) en phase de maintien. Ces taux d'abandon, bien qu'élevés, sont jugés acceptables dans un contexte de colite ulcéreuse en pédiatrie.
- Le plan statistique tient compte de la multiplicité des analyses pour l'appréciation des paramètres d'évaluation considérés cliniquement importants, ce qui est approprié.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés, hormis le délai d'attente d'au moins 12 semaines suivant la confirmation du diagnostic de colite ulcéreuse, délai jugé long par les experts consultés. Ce délai a probablement contribué à l'exclusion des patients atteints d'une forme très sévère de la maladie, alors qu'en pratique, les anti-TNF α sont introduits plus tôt chez ces patients.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Il s'agit d'adolescents dont l'âge moyen est de 14,1 ans, et majoritairement de filles (55 %). À leur inclusion dans l'étude, près de 49 % des patients utilisaient des corticostéroïdes et 59 % des immunosuppresseurs. En pratique, il y aurait une proportion moindre de patients traités par immunosuppresseurs. Environ 84 % des enfants étaient naïfs aux anti-TNF α .
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En raison des enjeux éthiques liés à l'utilisation d'un placebo chez des enfants dans une pathologie pour laquelle des traitements actifs sont disponibles, le recours à un groupe témoin externe comme comparateur, quoique discutable, est jugé acceptable. Il s'agit d'ailleurs d'une pratique reconnue par les sociétés savantes sur la conduite d'études sur les MII en pédiatrie (Turner 2016). Selon les experts, il aurait été toutefois souhaitable d'avoir un comparateur actif reconnu, notamment l'infliximab, le seul autre anti-TNF α disposant d'une indication octroyée par Santé Canada chez l'enfant.

Les résultats à 8 semaines montrent que l'adalimumab administré à la dose d'induction élevée est plus efficace qu'un placebo (groupe témoin externe) pour induire la rémission clinique. La proportion de patients recevant le traitement actif à dose d'induction standard est plus grande que celle traitée par le placebo, toutefois, la différence n'est pas significative. Les résultats de la comparaison des taux

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

rémission de groupes combinés par rapport au placebo sont cohérents avec ceux obtenus avec la dose élevée.

Les résultats à 52 semaines montrent que l'adalimumab administré à la dose de maintien élevée est plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission clinique, une réponse clinique, une guérison de la muqueuse et une rémission clinique durable à la semaine 52 chez les répondants à la semaine 8. L'ampleur des bénéfices est considérée comme cliniquement significative. Il y a eu une différence statistiquement significative sur la réponse clinique, entre le groupe d'enfants recevant l'adalimumab à la dose standard de maintien et celui du groupe témoin externe. En ce qui a trait à la rémission clinique sans corticostéroïdes, les groupes de patients traités par l'adalimumab toutes doses confondues ne se sont pas distingués de ceux recevant le placebo, ce qui est déploré étant donné la pertinence clinique de ce paramètre chez les enfants.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour comparer les 2 doses d'induction et de maintien, les résultats semblent indiquer un meilleur taux de réponse chez les patients ayant reçu la dose plus élevée que chez ceux traités par la dose standard. Cette analyse est toutefois exploratoire. Une proportion numériquement plus élevée de patients (33 %) ayant eu une poussée de colite ulcéreuse en phase de maintien a obtenu une réponse clinique à la semaine 52, comparativement à ceux sans re-induction (22,2 %). Cependant, le faible nombre de patients dans chacun des groupes entraîne une incertitude sur les résultats.

Pour ce qui est de la qualité de vie, elle a été mesurée dans la population MITT-E à l'aide de l'*IMPACT III Quality of life* (IMPACT III QoL), outil reconnu et validé. Les résultats indiquent une augmentation de la moyenne totale du score par rapport au score de départ à partir de la semaine 8, maintenue jusqu'à la semaine 52. Ces résultats sont cependant de nature exploratoire.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête, l'anémie, la rhinopharyngite et les poussées de colite ulcéreuse. Environ, 23 % des patients ont présenté 1 ou plusieurs effets indésirables graves. La plupart de ces effets ne sont pas considérés comme liés au traitement. Aucun cas de décès ni de tumeur maligne n'a été signalé. Des événements indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 5 % des patients. Des hospitalisations en raison de colite ulcéreuse pendant la période d'induction et de maintien ont été rapportées chez 14 et 8 % des patients, respectivement. Par ailleurs, 3 % des patients ont présenté des anticorps dirigés contre l'adalimumab. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé durant l'étude. Somme toute, l'adalimumab est globalement bien toléré.

Perspective du patient

Au cours de cette évaluation, l'INESSS a reçu la communication d'une association de patients, la *Gastrointestinal society*. Les informations soumises à l'INESSS proviennent notamment des sondages réalisés auprès de patients atteints de MII et d'interactions avec des parents d'enfants atteints.

Les patients mentionnent que la maladie affecte significativement leur qualité de vie, notamment sur les plans physique, émotionnel et social. Les symptômes de la maladie affectent le quotidien, et chez l'enfant, cela se traduit par des difficultés à aller à l'école, à participer à des activités parascolaires ou à passer du temps à l'extérieur. Lorsque l'état du patient se dégrade, les proches aidants doivent

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

s'absenter du travail, souvent à court préavis. Certains patients rapportent des sentiments d'embarras et de culpabilité, en lien avec la méconnaissance de la maladie par leur entourage. Les patients pédiatriques doivent parfois suivre un régime alimentaire comprenant des formules nutritives élémentaires et/ou de la nutrition parentérale totale, ce qui peut être une expérience difficile et inconfortable.

Les patients veulent avoir accès à des médicaments qui entraînent une rémission soutenue plutôt qu'un traitement symptomatique. En effet, ce n'est pas l'impact d'une poussée individuelle de la maladie qui les préoccupe le plus, mais plutôt l'inquiétude constante qu'il y aura de futures poussées imprévisibles, avec la peur de séquelles permanentes. Les patients mentionnent avoir une préférence pour des produits biologiques d'administration facile, notamment des auto-injecteurs, plutôt que les médicaments intraveineux.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés ci-dessous proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Chez l'enfant, la colite ulcéreuse se présente souvent de façon plus agressive et avec une atteinte intestinale plus diffuse comparativement aux adultes. Par conséquent, les cliniciens estiment qu'il est nécessaire de traiter la maladie de façon optimale sans attendre, afin d'éviter les hospitalisations, les colectomies et les retards de croissance, et d'améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs aidants. Les experts ont rapporté que l'approche thérapeutique ascendante classique, qui consiste à commencer un traitement par des agents de rémission systémiques conventionnels, est généralement remplacée par une approche thérapeutique descendante, laquelle implique l'amorce du traitement par un agent biologique. Les lignes directrices européennes (Turner 2018) recommandent par ailleurs les agents biologiques en 1^{re} intention de traitement chez les enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité grave. Les experts précisent que les immunosuppresseurs tels les thiopurines (azathioprine et la 6-mercaptopurine) n'ont pas leur place pour induire une rémission ou une réponse clinique chez les patients atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave, puisqu'ils ne sont pas efficaces. Ces agents ont un délai d'action de plusieurs semaines et leur emploi retarde le recours à un meilleur traitement, ce qui peut entraîner une progression de la maladie. De plus, leur utilisation suscite des préoccupations importantes liées à leur innocuité, notamment le risque de lymphome T hépatosplénique, ce qui fait que leur usage en pédiatrie est le plus possible évité.

L'utilisation précoce des médicaments biologiques s'appuie essentiellement sur le postulat que ces agents induisent plus rapidement une rémission complète accompagnée d'une guérison de la muqueuse intestinale. Les cliniciens considèrent en outre que les anti-TNF α sont mieux tolérés que les immunosuppresseurs. Par ailleurs, le fait que l'utilisation chronique des corticostéroïdes constitue un facteur de risque pour l'altération de la croissance des enfants milite également en faveur de l'utilisation précoce des anti-TNF α . Les enfants atteints de colite ulcéreuse présentent souvent un retard de croissance au moment du diagnostic de la maladie. Les cliniciens rapportent que les anti-TNF α ont démontré leur efficacité pour renverser celui-ci (Rosen 2015). Ainsi, lorsque les corticostéroïdes sont utilisés, ils sont le plus souvent administrés en combinaison avec un anti-TNF α et le but est de les cesser rapidement (rémission sans corticostéroïdes). Les cliniciens mentionnent que l'exigence d'un traitement préalable par immunosuppresseurs serait déraisonnable dans un critère de paiement pour l'ensemble

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

des considérations évoquées. Par ailleurs, les critères de remboursement de la plupart des autres provinces n'exigent pas l'essai d'un immunosuppresseur avant un médicament biologique.

Les cliniciens font état du manque de traitement remboursé pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. En effet, aucun agent biologique pour le traitement de la colite ulcéreuse n'est actuellement inscrit sur les listes en pédiatrie. En cas d'atteinte grave nécessitant une hospitalisation, l'infliximab est l'agent biologique généralement privilégié. En milieu ambulatoire, les patients ayant atteint une rémission clinique grâce à l'infliximab y ont généralement accès par le biais de la mesure du patient d'exception. Les cliniciens consultés se demandent si l'inscription d'Amgevita^{MC} sur les listes de médicaments pour la colite ulcéreuse pourrait compliquer l'accès à l'infliximab dans cette situation. En effet, ils craignent que l'accès à l'infliximab dans le cadre de la mesure du patient d'exception soit réservé aux patients ayant eu une réponse insuffisante à l'adalimumab et que certains patients stabilisés par infliximab ne soient forcés de faire une transition vers l'adalimumab, puisque ce produit serait le seul inscrit sur les listes. Le cas échéant, cela leur apparaîtrait comme problématique.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant sont limitées. Les anti-TNF α sont actuellement des options privilégiées pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave en pédiatrie. Cependant, aucun agent biologique n'est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement de cette condition chez l'enfant. Il existe donc un besoin de traitements efficaces, bien tolérés, faciles à administrer et qui permettent d'induire et maintenir une rémission clinique, de réduire les corticostéroïdes ou d'en faire le sevrage et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. L'adalimumab comblerait en partie cet important besoin de santé.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique d'Amgevita^{MC} est reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'Amgevita^{MC} ainsi que son coût d'acquisition pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition d'Amgevita^{MC}

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire	Coût d'acquisition annuel ^b
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Amgevita ^{MC}	<u>Enfant < 40 kg :</u> Induction : 80 mg à la semaine 0, suivi de 40 mg à la semaine 2 Traitement de maintien à partir de la semaine 4 : 40 mg toutes les 2 semaines ou 20 mg par semaine	471,27 \$/seringue ou stylo de 40 mg	<u>Enfant < 40 kg :</u> Année 1 : 13 196 \$ Année ≥ 2 : 12 253 \$
	<u>Enfant ≥ 40 kg :</u> Induction : 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2 Traitement de maintien à partir de la semaine 4 : 80 mg toutes les 2 semaines ou 40 mg toutes les semaines	235,64 \$/seringue de 20 mg	<u>Enfant ≥ 40 kg :</u> Année 1 : 26 392 \$ Année ≥ 2 : 24 506 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)), et puisque la population a moins de 18 ans, Humira^{MC} ne peut être remboursé que pour les patients actuellement traités par ce médicament. Tous les patients nouvellement diagnostiqués doivent, pour leur part, commencer par un biosimilaire de celui-ci. Le coût d'acquisition annuel d'Humira^{MC} pour les enfants de moins de 40 kg est de 19 999 et 18 570 \$ dans l'année 1 et les années subséquentes, respectivement. Pour les enfants de plus de 40 kg, il est de 39 283 et de 37 140 \$ dans les mêmes périodes.

Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada^{MC}, Hadlima^{MC}, Hulio^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Simlandi^{MC} et Yuflyma^{MC}. Présentement, seuls Hulio^{MC} et Hyrimoz^{MC} ont également l'indication pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant. Toutefois, ceux-ci n'ont pas encore été évalués par l'INESSS pour cette population. Leur coût d'acquisition annuel est identique à celui d'Amgevita^{MC}.

Enfin, notons que certains patients reçoivent des agents biologiques, dont l'infliximab, pour le traitement de leur maladie. Ce dernier n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, toutefois, les patients les reçoivent par le biais de la mesure du patient d'exception. Le coût d'acquisition annuel pour 1 enfant ayant un poids moyen de 55,4 kg est de 14 175 et 13 311 \$, respectivement, la 1^{re} année, et de 12 600 et 11 832 \$ les années subséquentes.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Amgevita^{MC} à Humira^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant. Le fabricant estime que le coût de traitement annuel par Amgevita^{MC} est inférieur à celui d'Humira^{MC}. Il prévoit des économies d'environ ■ et ■ \$, respectivement, dans la 1^{re} année et dans les années subséquentes pour le traitement de 1 patient < 40 kg. Concernant le traitement des patients ≥ 40 kg, les économies sont d'environ ■ et ■ \$, respectivement.

Bien que l'INESSS adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires d'Amgevita^{MC} et Humira^{MC} et, par extension, des autres biosimilaires d'adalimumab, il juge que l'efficience d'Amgevita^{MC} ne peut être déterminée dans le contexte clinique actuel du traitement de la colite ulcéreuse modérée à sévère chez l'enfant. En effet, l'efficience d'Humira^{MC} n'a pas été évaluée par l'Institut pour cette indication. Seuls ses biosimilaires, dont Amgevita^{MC}, sont actuellement remboursés par le biais de la mesure du patient d'exception. Par conséquent, les patients chez lesquels une colite ulcéreuse vient d'être diagnostiquée et qui nécessitent de l'adalimumab ne reçoivent pas la marque novatrice (Humira^{MC}), mais une version biosimilaire.

Toutefois, bien qu'Humira^{MC} ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, plusieurs patients le reçoivent actuellement par la mesure du patient d'exception, en l'occurrence, les patients qui le recevaient avant la mise en place de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires et qui sont présentement âgés de 18 ans ou moins, donc exclus de cette politique. Ainsi, pour cette situation, l'INESSS juge pertinent de comparer les coûts annuels de ces 2 options thérapeutiques. Il en ressort que le coût de traitement annuel par Amgevita^{MC} est inférieur à celui d'Humira^{MC} dans la 1^{re} année (de 6 803 et de 6 318 \$) et les années subséquentes (de 13 606 et de 12 635 \$) pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 40 kg et supérieur à 40 kg, respectivement. Notons également que le coût de traitement annuel est identique entre les différents biosimilaires de l'adalimumab.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes à Amgevita^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à sévère chez l'enfant. Elle repose notamment sur des données tirées de la base de données IQVIA^{MC}, ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)		
Patients nouvellement traités		7, 6 et 6
Patients présentement traités		1, 1 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Amgevita ^{MC} (sur 3 ans) ^a		100, 100 et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché		Biosimilaires de l'adalimumab et de l'infliximab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût annuel de traitement par patient (1 ^{re} année et années subséquentes) ^c		
Amgevita ^{MC}		
Enfants de ≥ 40 kg		27 218 et 25 273 \$
Enfants de < 40 kg		14 022 et 13 020 \$
Humira ^{MC}		
Enfants de ≥ 40 kg		s. o.
Enfants de < 40 kg		s. o.
Inflectra ^{MC}	s. o.	14 706 et 13 072 \$
Renflexis ^{MC}	s. o.	13 842 et 12 304 \$

s. o. : Sans objet.

- Conformément à la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence ([RAMQ 2021](#)), les patients âgés de moins de 18 ans peuvent continuer leur traitement par le produit de référence, et ce, pour la durée restante de son autorisation jusqu'à un maximum de 12 mois suivant la date de leur 18^e anniversaire. Les parts de marchés d'Amgevita^{MC} sont donc estimées pour les patients nouvellement traités seulement.
- Certains patients ont présentement accès à ces traitements par le biais de la mesure du patient d'exception. Ceux-ci sont donc inclus dans un scénario qui prend en compte les coûts couverts par la RAMQ dans le cadre de cette mesure.
- Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ est à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita^{MC}.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Ainsi, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès afin d'estimer le nombre de patients admissibles à Amgevita^{MC} et a réalisé sa propre analyse à partir de celles-ci. L'INESSS émet l'hypothèse voulant que les patients admissibles n'atteignent pas l'âge de 18 ans pour tout l'horizon temporel de son analyse. Une autre modification effectuée, et qui a eu le plus d'effet sur les résultats, concerne la provenance des parts de marché. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle elles proviendraient exclusivement

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

d' [REDACTED]. Selon l'INESSS, les biosimilaires de l'infliximab (Inflectra^{MC} et Renflexis^{MC}) doivent aussi être inclus dans l'analyse. En effet, bien que ces biosimilaires ne soient pas inscrits sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, 1 dizaine de patients les reçoivent actuellement par la mesure du patient d'exception. Advenant l'ajout d'une indication à Amgevita^{MC}, les enfants nouvellement diagnostiqués devront donc obligatoirement recevoir l'adalimumab, à moins de contre-indication, avant qu'une demande de patient d'exception ne soit acceptée pour l'infliximab.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	90 486 \$	214 904 \$	325 183 \$	630 573 \$
Nombre de personnes	8	14	20	20 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	94 262 \$	223 872 \$	338 753 \$	656 887 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			408 210 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			998 997 \$

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

b Nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 50 % du nombre de patients admissibles au traitement.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 50 % du nombre de patients admissibles au traitement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 657 000 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita^{MC} sur la *Liste des médicaments*, en ne prenant pas compte les coûts couverts par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en incluant cette mesure, des coûts d'environ 168 000 \$ pourraient être ajoutés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 20 patients seraient traités au cours de ces années.

Notons qu'en pratique clinique, l'essai d'un immunosuppresseur oral est rarement utilisé en pédiatrie avant l'introduction d'un agent biologique, en raison notamment du délai d'action et du risque de toxicité. Par conséquent, l'impact budgétaire de la non-exigence de l'usage préalable d'immunosuppresseur dans le critère de paiement proposé est jugé faible.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'adalimumab sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave chez l'enfant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'adalimumab est efficace pour induire et maintenir une rémission clinique chez des enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave non contrôlée par les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs oraux.
- L'adalimumab est généralement bien toléré.

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

- Les lignes directrices européennes recommandent les agents biologiques en 1^{re} ligne de traitement chez les enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité grave.
- Selon les cliniciens consultés, les anti-TNF α sont déjà utilisés en pratique en 1^{re} intention pour traiter la colite ulcéreuse en pédiatrie.
- Aucun traitement biologique ne figure actuellement sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L'inscription de l'adalimumab comblerait un important besoin de santé.
- L'INESSS ne peut adéquatement déterminer l'efficacité d'Amgevita^{MC} comparativement à Humira^{MC}, puisque d'une part, l'efficacité de ce dernier n'a pas été évaluée par l'Institut et, d'autre part, il ne peut plus être proposé aux patients nouvellement diagnostiqués de colite ulcéreuse. Toutefois, Amgevita^{MC} est d'un coût d'environ 1,5 fois inférieur à celui d'Humira^{MC}.
- Des coûts supplémentaires d'environ 657 000 \$, si l'on ne considère pas la mesure du patient d'exception, ainsi que des coûts supplémentaires de l'ordre de 168 000 \$, si on la prend en compte, pourraient être générés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication à Amgevita^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à sévère chez l'enfant.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Des agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes pour le traitement d'une autre maladie inflammatoire de l'intestin, soit la maladie de Crohn. L'indication de paiement en vigueur pour ces agents concerne le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère toujours active malgré un traitement par corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. En cohérence avec les présents travaux dans lesquels l'emploi préalable d'immunosuppresseurs n'est pas exigé, ce critère sera revu dans des travaux ultérieurs.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada.** Monographie de produit : AMGEVITA^{MC} (adalimumab injection). Mississauga; septembre 2022.
- **Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et coll.** Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017;112(9):1412-22.
- **Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et coll.** Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.e3.
- **Church PC, Guan J, Walters TD, et coll.** Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1177-86.
- **Coward S, Clement F, et coll.** A29 The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analysing the past to predict the future. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):47-8.
- **Croft, NM., Faubion Jr WA, Kugathasan S, et coll.** Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(8): 616-27.
- **Dan A., Boutros M, Nedjar H, et coll.** Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(8):1262-71.
- **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et coll.** AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61.
- **Kaplan GG, Bernstein CN, et coll.** The Impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6-S16.

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

- **Kaplan GG, Ng SC.** Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
- **Janssen Inc.** Monographie de produit : Remicade^{MC} (Infliximab pour injection). Toronto; octobre 2022.
- **Lee YM, Kang B, Lee Y, et coll.** Infliximab "top-down" strategy is superior to "step-up" in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):737-43
- **Mack DR, Benchimol EI, Critch J, et coll.** Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):320-48.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Février 2015. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severately active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Technology appraisal guidance. [En ligne. Page consultée le 05 décembre 2022] Disponible à : www.nice.org.uk/guidance/ta329.
- **Rosen MJ, Dhawan A, Said SA, et coll.** Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053-60.
- **Turner D, Koletzko S, Griffiths AM, et coll.** Use of placebo in pediatric inflammatory bowel diseases: A position paper from ESPGHAN, ECCO, PIBDnet, and the Canadian children IBD network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):183-187.
- **Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et coll.** Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from european crohn's and colitis organization and european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE 1

Tableau récapitulatif des biosimilaires de l'adalimumab chez l'enfant évalués par l'INESS (Novembre 2022)

	Produit de référence		Médicament biosimilaire	
Marque de commerce	Humira ^{MC}		Amgevita ^{MC}	
Fabricant	AbbVie		Amgen	
Teneur	50 mg/ml		50 mg/ml	
Statut	Non inscrit ^a		En cours d'évaluation	
Formats				
Présentation	Seringue préremplie	Stylo SureClick ^{MC}	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓
20 mg (0,4 ml)			✓	
Formulation^b				
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate	
Indication de paiement évaluée				
	Colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant.			
Présence de latex ou d'un dérivé du latex^c				
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)	
Prix unitaire^d				
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$		471,27 \$	
20 mg (0,4 ml)	s. o.		235,64 \$	

s. o. : Sans objet.

a Tous les patients qui le recevaient avant le 31 mars 2021 peuvent continuer à le recevoir.

b En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

d Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 septembre 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicament présentement à l'étude

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