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

HYRIMOZ[MC]

Uvéite

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Hyrimoz
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,8ml 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 Hyrimoz[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'uvéite, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'uvéite non infectieuse qui ont fait l'essai d'un corticostéroïde et d'un immunosuppresseur pour une durée appropriée, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique. Les autorisations subséquentes sont données pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée.

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).

Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hyrimoz[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué :

- pour le traitement de « l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants », et
- pour le traitement de « l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence de l'uvéite varient selon les régions. Aux États-Unis, la prévalence de l'uvéite non infectieuse serait estimée à environ 121 par 100 000 habitants (Joltikov 2021). Chez l'enfant plus spécifiquement, des données finlandaises indiquent que l'incidence chez ceux de moins de 16 ans serait de 14 par 100 000 personnes-années (Siiskonen 2021). En pédiatrie, 87 % des uvéites seraient non infectieuses et, dans 61 % des cas, l'uvéite est associée à de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).

L'uvéite est une maladie oculaire qui atteint l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Les causes sont nombreuses et variées, et peuvent être notamment infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires. Lorsqu'aucune cause n'est décelée, elle est considérée comme idiopathique. L'uvéite peut être caractérisée entre autres selon son mode évolutif, son étiologie, ses complications ou sa localisation anatomique. Selon sa localisation, l'uvéite peut être antérieure, intermédiaire ou postérieure, ou bien qualifiée de panuvéite.

L'uvéite touche principalement les femmes âgées de 20 à 50 ans. Le tabagisme et une carence en vitamine D seraient des facteurs de risques d'uvéite non infectieuse (Joltikov 2021). Les symptômes de la maladie incluent la vision floue ou diminuée, l'apparition de corps flottants, la douleur et la rougeur oculaire ainsi que la photosensibilité. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications telles que la cataracte, le glaucome, l'œdème maculaire, le décollement de la rétine, les lésions du nerf optique ainsi que la perte permanente de la vision, y compris la cécité.

Par ailleurs, l'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente chez les enfants atteints d'AJI. En effet, l'uvéite antérieure chronique se développe chez 10 à 20 % des enfants atteints d'AJI et est le plus souvent asymptomatique. Cependant, lorsque celle-ci n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications, dont la perte de vision (Angeles-Han 2019).

Le but du traitement est de diminuer l'inflammation et d'éviter les complications qui peuvent aller jusqu'à la cécité. Le choix de traitement de l'uvéite non infectieuse tient compte entre autres de son emplacement, de sa gravité et de la cause sous-jacente le cas échéant, telle une maladie auto-immune.

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 l'uvéite non infectieuse peut comprendre notamment des injections périoculaires ou intraoculaires de corticostéroïdes. Lorsque ceux-ci ne sont pas indiqués ou qu'ils sont inefficaces, des corticostéroïdes systémiques sont habituellement utilisés, notamment la prednisone sous forme orale. De plus, certains immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus peuvent être envisagés selon la présence d'une maladie sous-jacente et la nature de celle-ci. En pédiatrie, le méthotrexate est d'ailleurs un médicament qui peut être utilisé pour le traitement de l'AJI ainsi que de l'uvéite associée à celle-ci. Toutefois, les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets indésirables sérieux et ils ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite au Canada. Des agents biologiques peuvent également être considérés, notamment en cas d'inefficacité de ces traitements ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ces derniers. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Il existe un besoin de nouvelles thérapies efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients qui ont présenté une réponse inadéquate aux corticostéroïdes oraux ainsi que pour ceux qui n'ont pas répondu aux immunosuppresseurs.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées 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'Hyrimoz[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.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études VISUAL I (Jaffe 2016), VISUAL II (Nguyen 2016), VISUAL III (Suhler 2020) et SYCAMORE (Ramanan 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>VISUAL I</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite active non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou bien de panuvéite. Leur maladie devait être active à la visite initiale, ce qui était défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants dans au moins 1 œil, malgré 2 semaines ou plus de prednisone orale à la dose de 10 à 60 mg ou l'équivalent :

- au moins 1 lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne;
- un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 2+ selon les critères *Standardization of Uveitis Nomenclature criteria* (SUN);
- un grade d'opacité du vitré d'au moins 2+ selon les critères du *National Eye Institute* (NEI) adapté par SUN.

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 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. De plus, ils ont reçu 60 mg de prednisone par jour de façon concomitante. La dose de prednisone a été diminuée de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 15. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants :

- de nouvelles lésions inflammatoires,
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure après la semaine 6 ou un grade cellulaire qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 138 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL I (Jaffe 2016)

Paramètre d'évaluation	Adalimumab[a] (n = 110)	Placebo (n = 107)	RRI (IC95 %); Valeur p
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (semaines)	24	13	0,50[a] (0,36 à 0,70) p < 0,001
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,38[a] (0,21 à 0,69) p = 0,001[c]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[d]	nd	nd	0,51[a] (0,30 à 0,86) p = 0,01[c]
Grade d'opacité du vitré[e]	nd	nd	0,32[a] (0,18 à 0,58) p < 0,001[c]
Diminution de la MAVC[f]	nd	nd	0,56[a] (0,32 à 0,98) p = 0,04[c]

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés *(hazard ratio*).

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence de l'un des 4 éléments suivants : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure ou du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 (ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6) ou bien une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c la valeur p est exploratoire.

d Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

e Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

f MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Les patients sont bien répartis entre les groupes, malgré quelques différences numériques.

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 critère composé et ses composantes individuelles sont appropriés pour définir l'échec du traitement. L'apparition d'un œdème maculaire aurait toutefois pu être ajoutée aux éléments de ce critère composé.
- Parmi les patients répartis de façon aléatoire, 86 % ont suivi l'étude jusqu'à sa fin, ce qui est adéquat.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. À l'inclusion, 33 % des patients du groupe adalimumab et 42 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. Environ 45 % des sujets avaient une panuvéite, 34 % une uvéite postérieure et 22 % une uvéite intermédiaire. Les 2 yeux étaient affectés chez plus de 90 % des patients et environ 45 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors que 37 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment utilisés de façon concomitante étaient le mycophenolate mofetil (12 %) et le méthotrexate (10 %).
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients chez qui le traitement échouait pouvaient ensuite entrer dans l'étude de prolongation et recevoir l'adalimumab.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, les bénéfices semblent s'observer sur tous les éléments définissant l'échec du traitement lorsqu'ils sont analysés de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, étaient les réactions au site d'injection (44,9 et 15,8 patients-année) ainsi que les réactions allergiques (22,4 et 13,6 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 20,8 et 11,3 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux possiblement liés au traitement était de 9,6 et 6,8 par 100 patients-année. Le profil d'innocuité est acceptable et correspond à celui observé avec l'adalimumab pour le traitement d'autres pathologies.

VISUAL II

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite inactive non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou de panuvéite contrôlée par de la prednisone à la dose de 10 à 35 mg par jour. De plus, ils devaient avoir eu au moins 1 poussée de la maladie documentée dans les 18 mois précédant l'inclusion et celle-ci devait avoir eu lieu au maximum 28 jours après diminution de la dose de corticostéroïdes oraux. À la visite initiale, l'uvéite devait être inactive depuis au moins 28 jours, l'uvéite inactive étant définie par 3 éléments dans les 2 yeux, soit l'absence de lésion active inflammatoire

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).

choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins selon les critères de SUN et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins selon les critères du NEI adaptés par le SUN. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit de l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. À partir de la semaine 2, tous les patients devaient diminuer progressivement la prednisone de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 19.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 :

- de nouvelles lésions actives inflammatoires;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré;
- une diminution de la MAVC de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 106 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL II (Nguyen 2016)

Paramètre d'évaluation	Adalimumab[a] (n = 115)	Placebo (n = 111)	RRI (IC95 %); Valeur p
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (mois)	Non atteint[c]	8,3	0,57 (0,39 à 0,84) p = 0,004
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,55 (0,26 à 1,15) p = 0,105[d]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[e]	nd	nd	0,70 (0,42 à 1,18) p = 0,180[d]
Grade d'opacité du vitré[f]	nd	nd	0,79 (0,34 à 1,81) p = 0,589[d]
Diminution de la MAVC[g]	nd	nd	0,33 (0,16 à 0,70) p = 0,002[d]

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés *(hazard ratio*).

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence, dans au moins 1 œil, d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure, une augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré ou une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c Le temps médian écoulé avant l'échec du traitement n'est pas connu pour le groupe adalimumab, car il n'a pas été atteint.

d La valeur p est exploratoire.

e Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

f Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

g MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

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 éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne et externe de cette étude sont globalement les mêmes que ceux détaillés pour l'étude VISUAL I. Dans cette étude, les caractéristiques de base étaient les suivantes : 25 % des patients du groupe adalimumab et 36 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. La panuvéite était le type d'atteinte le plus fréquent et représentait 50 et 41 % des patients des groupes adalimumab et placebo, respectivement. Les 2 yeux étaient affectés chez 94 % ou plus des patients et environ 37 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors qu'approximativement 22 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs utilisés de façon concomitante les plus fréquents étaient le mycophenolate mofetil et le méthotrexate, employés chacun par environ 15 % des patients.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. L'ampleur des bénéfices est considérée comme cliniquement significative. Lorsque les différentes composantes du critère composé sont analysées de façon individuelle, un bénéfice en faveur de l'adalimumab semble se dégager pour la diminution de la MAVC seulement. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo étaient les réactions au site d'injection (38,1 et 22,6 patients-année) et les réactions allergiques (5,3 et 11,3 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 11,6 et 9,9 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux était de 13,8 et 14,1 patients-année, respectivement. Le profil d'innocuité de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu et est considéré comme acceptable.

VISUAL III

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite qui ont participé aux essais VISUAL I et II. Les patients inclus pouvaient avoir une uvéite active ou inactive à l'entrée dans l'étude de prolongation. Les 364 patients participants ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 362 semaines. Les données ont été analysées jusqu'à 150 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la quiescence, définie par l'absence de nouvelle lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux. Les principaux résultats, portant sur la population en intention de traiter, à la semaine 150 sont les suivants :

- 85 % des patients avaient une quiescence, soit 80 % de ceux qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 96 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La quiescence sans corticostéroïdes a été atteinte par 54 % des patients qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 89 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La dose moyenne de corticostéroïde systémique utilisée par les patients est passée de 9,4 mg à la semaine 0 à 1,5 mg.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- Les données portent sur les patients qui ont participé aux études VISUAL I et II, peu importait s'ils avaient une uvéite active ou inactive à leur inclusion dans l'étude de prolongation, ce qui est convenable.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est adéquat.
- Les paramètres évalués sont d'intérêt. L'atteinte d'une quiescence et la réduction de l'usage de corticostéroïdes font partie des objectifs de traitement.
- Seule 1 analyse statistique descriptive est présente, ce qui pouvait être attendu considérant qu'il s'agit d'une étude de prolongation sans groupe comparateur.
- Au total, 44 % des patients inclus ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme acceptable dans le contexte de cette étude à long terme portant sur l'usage de l'adalimumab.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Ils étaient atteints d'une uvéite depuis en moyenne 62 mois et le tiers des patients avaient une uvéite idiopathique. Environ la moitié avait une panuvéite et 28 % une uvéite intermédiaire. À l'inclusion, 32 % recevaient des immunosuppresseurs et 41 % des corticostéroïdes, dont 34 % sous forme orale.
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab à long terme en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études VISUAL, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme.

Les résultats indiquent que l'adalimumab permettrait de maintenir une quiescence ainsi qu'une quiescence sans corticostéroïdes à long terme. De plus, ce traitement permet de diminuer l'usage des corticostéroïdes à long terme.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents qui sont au moins considérés comme possiblement liés au traitement sont notamment la nasopharyngite (8,7 %), les sinusites (8,3 %), les infections urinaires (5,7 %), l'arthralgie (5,2 %) et la fatigue (3,8 %). Un effet indésirable sérieux considéré comme au moins possiblement lié au traitement a été observé chez 6,8 % des patients et 18 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le profil d'innocuité à long terme de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu avec ce médicament et est considéré comme acceptable.

<u>Étude SYCAMORE</u>

Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'uvéite. Pour être inclus, les patients devaient avoir une uvéite antérieure active associée à l'AJI et recevoir 1 dose hebdomadaire stable de méthotrexate de 10 à 20 mg/m^2 (maximum 25 mg) depuis au moins 12 semaines. L'uvéite active était définie par un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 1+ selon les critères SUN, et ce, à au moins 2 reprises durant les 12 semaines avant l'inclusion, malgré l'usage de méthotrexate et d'un glucocorticoïde topique ou systémique. Les patients étaient répartis pour recevoir toutes les 2 semaines, selon un ratio 2:1, l'adalimumab à la dose de 20 mg pour les

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).

patients de moins de 30 kg ou de 40 mg pour ceux de 30 kg ou plus, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants : l'utilisation de médicaments non autorisés, l'arrêt du traitement à l'étude de façon intermittente ou continue pour une période cumulative de plus de 4 semaines, l'aggravation d'une condition oculaire coexistante à l'inclusion 3 mois après le début de l'étude, ou 1 des éléments suivants en lien avec le grade cellulaire de la chambre antérieure :

- une augmentation d'au moins 2 grades lors de 2 visites consécutives;
- aucun changement lors de 2 mesures consécutives chez les patients qui avaient un grade 3 ou plus à l'inclusion;
- une diminution d'un grade ou aucun changement par rapport à la valeur initiale, ainsi que le développement d'une autre condition oculaire coexistante et soutenue sur une période de 2 visites consécutives;
- un grade 1 ou 2 à l'inclusion, toujours présent 6 mois après le début de l'étude, lors de 2 visites consécutives.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

- Le rapport des risques instantanés (RRI) du temps écoulé avant l'échec du traitement à l'adalimumab par rapport au placebo est de 0,25 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] :0,12 à 0,49); $p < 0,0001$).
- Le traitement a échoué chez 27 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 60 % des patients recevant le placebo (risque relatif : 0,40 [IC95 % = 0,22 à 0,73]; $p = 0,002$).
- Parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, 47 % de ceux du groupe adalimumab et 16 % de ceux du groupe placebo les ont cessés (RRI : 3,58 [IC95 % : 1,24 à 10,32], $p = 0,02$).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Le nombre de patients inclus est faible, mais acceptable dans le contexte de cette condition pédiatrique peu fréquente. Les patients étaient relativement bien répartis entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue, bien qu'elle fût arrêtée de façon prématurée après la 2e analyse intermédiaire en raison des effets bénéfiques du traitement actif.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont considérés comme appropriés pour définir l'échec du traitement.
- Dans les groupes adalimumab et placebo respectivement, 15 et 23 % des patients ont abandonné le traitement à l'étude, ce qui est considéré comme acceptable.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Les enfants avaient en moyenne 9 ans et étaient atteints d'AJI depuis environ 5 ans. À l'inclusion, environ les 2/3 avaient un grade cellulaire de la chambre antérieure de 1+ et le quart avait un grade de 2+.
- La population incluse est représentative de celle atteinte d'uvéite associée à de l'AJI et qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients recevaient déjà du méthotrexate et un corticostéroïde topique ou systémique.

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 résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement défini par l'un des éléments du critère composé. Ces bénéfices sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, la proportion de ceux les ayant cessés est plus élevée dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, ces résultats sont pertinents, puisque l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'adalimumab comparativement au placebo étaient notamment les diarrhées (13 % contre 3 %), les vomissements (30 % contre 17 %), les réactions au site d'injection (12 % contre 0 %), la pyrexie (20 % contre 7 %), les infections virales (22 % contre 3 %), les maux de tête (20 % contre 13 %) et la toux (37 % contre 10 %). Pour ce qui est des effets indésirables sérieux, ils ont été rapportés par 22 % des patients du groupe adalimumab et 7 % des patients du groupe placebo. Dans chacun des groupes, 1 seul patient a abandonné en raison des effets indésirables. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez cette population est jugé acceptable.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation de l'adalimumab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients.

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

Les cliniciens mentionnent que l'adalimumab est un traitement de choix pour l'uvéite. Ils prescrivent ce médicament surtout aux patients qui ont une uvéite plus grave, qui ne sont pas de bons candidats aux traitements locaux, tels les patients avec une atteinte bilatérale et ceux qui reçoivent des corticostéroïdes oraux dont le sevrage n'est pas possible. Ils précisent que l'utilisation à long terme des corticostéroïdes peut entraîner de nombreux effets indésirables, notamment en pédiatrie, où ils peuvent occasionner des retards de croissance. Par ailleurs, ils rapportent que l'usage d'un immunosuppresseur de façon préalable à l'utilisation de l'adalimumab ne devrait pas être requis, puisque les immunosuppresseurs ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite, contrairement à l'adalimumab, et qu'ils peuvent causer des effets indésirables sérieux à long terme. De plus, l'uvéite est une maladie hétérogène dont les causes sont variées. Ainsi, l'usage d'un immunosuppresseur peut être nécessaire dans certains cas selon la cause sous-jacente, mais dans d'autres cas, les immunosuppresseurs ne devraient pas être exigés avant de pouvoir avoir accès à l'adalimumab.

Les experts mentionnent également que les études pivots VISUAL I et II démontrent l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adultes atteints d'uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou de panuvéite. Ils précisent que l'ampleur de l'effet obtenu avec l'adalimumab est plus importante dans VISUAL I par rapport à VISUAL II, ce qui était attendu puisque cette dernière incluait des patients ayant une uvéite inactive, donc une maladie déjà contrôlée, contrairement à VISUAL I où les patients avaient une uvéite active.

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

En pratique clinique, ils utilisent également l'adalimumab chez les enfants atteints d'uvéite sans qu'elle soit associée à de l'AJI et obtiennent une efficacité similaire. Selon leur expérience clinique, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude SYCAMORE peuvent se transposer aux enfants atteints d'uvéite sans AJI et l'absence de données cliniques sur une population pédiatrique moins spécifique ne leur paraît pas problématique. Par conséquent, l'accès à l'adalimumab ne devrait pas se limiter aux enfants ayant de l'AJI, selon eux.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de traitements efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Les bénéfices semblent présents sur tous les éléments définissant l'échec du traitement, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Des analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé indiquent que l'adalimumab serait plus efficace que le placebo pour la diminution de la MAVC seulement.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique et recevant du méthotrexate, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Selon des résultats exploratoires, il semble également permettre de diminuer le recours aux corticostéroïdes topiques.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace de choix chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'uvéite.

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Chez les adultes atteints d'une uvéite inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.
- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et à des immunosuppresseurs.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hyrimoz[MC]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[d]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

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

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

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

d Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

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).

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs (Enfant)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hyrimoz[MC]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[e]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]

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

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

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

d Chez des patients ≥ 6 ans, 1 dose de charge facultative (40 mg chez les < 30 kg et de 80 mg chez ceux de ≥ 30 kg) peut être administrée 1 semaine avant de commencer le traitement d'entretien. Dans ce cas, ce coût dans la 1re année est de 6 598 et 13 195 $, respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg.

e Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

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), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf dans les cas d'exception prévus au règlement, dont les personnes de moins de 18 ans. Pour un enfant, le coût d'acquisition annuel d'Humira[MC] est de 18 570 $ en considérant d'éventuelles pertes en médicament. Pour un adulte, il est respectivement de 19 999 et 18 570 $ dans l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Hyrimoz[MC] à Humira[MC] et certains immunosuppresseurs (le mycophenolate mofetil, l'azathioprine, le méthotrexate, le tacrolimus et la cyclosporine pour l'adulte, puis le méthotrexate pour l'enfant) pour le traitement de l'uvéite non infectieuse. Selon les données présentées par le fabricant, Hyrimoz[MC] est similaire à Humira[MC] en termes d'efficacité et de profil d'innocuité avec un coût annuel de traitement [redacted] d'environ [redacted] et [redacted] $ respectivement pour l'adulte et l'enfant. Comparativement aux immunosuppresseurs, les constats globaux semblent en faveur d'Hyrimoz[MC] avec un coût annuel de traitement [redacted] d'environ [redacted] à [redacted] $, pour les adultes. Pour les enfants, lorsqu'utilisé en association avec méthotrexate par rapport à ce dernier seul, son coût est [redacted] d'environ [redacted] $

Selon l'INESSS, les meilleurs comparateurs d'Hyrimoz[MC] sont les biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC], le cas échéant. Bien qu'il convienne d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre ces

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).

derniers, il juge que leur efficience ne peut être déterminée dans le contexte clinique actuel du traitement de l'uvéite. En effet, le produit de référence (Humira[MC]) n'a pas fait l'objet d'une évaluation de son efficience par l'Institut pour le traitement de l'uvéite non infectieuse et actuellement, l'adalimumab est considéré comme le standard actuel de soins. Bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, plusieurs patients le reçoivent par la mesure du patient d'exception. En d'autres termes, les résultats d'une étude pharmacoéconomique évaluant l'efficience de l'adalimumab par rapport au placebo ou à d'autres traitements utilisés au Québec avant l'arrivée de l'adalimumab ne sont pas adaptés au contexte québécois actuel. Toutefois, selon l'INESSS, une analyse exploratoire de minimisation des coûts d'Hyrimoz[MC] comparativement aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] peut être justifiée, notamment chez les enfants, puisque la transition vers les biosimilaires n'est pas obligatoire pour eux. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf exception (RAMQ, 2021) et, conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu de l'analyse principale.

Résultat de l'analyse exploratoire de minimisation des coûts comparant Hyrimoz[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Hyrimoz[MC] Adulte Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	 14 002 et 13 011 $ 13 011 $[b] 6 645 $[b]	 s. o.
Autres biosimilaires d'adalimumab[c] Adulte Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	 14 002 et 13 011 $ 13 011 $[b] 6 645 $[b]	 0 $ 0 $ 0 $
SCÉNARIO INFÉRIEUR		
Humira[MC] Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	19 328 $[b,d]	-6 317 $ -12 683 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b En cas d'administration de 1 dose de charge, ce coût dans la 1re année est de 7 147 et 14 002 $ respectivement pour les enfants de < 30kg et ceux de ≥ 30 kg. Avec Humira[MC], il est de 20 805 $.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC] et Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

d Ce coût inclut les pertes en médicaments.

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hyrimoz[MC] est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab. Il est d'environ 3 et 1,5 fois inférieur à celui d'Humira[MC], pour les enfants de 10 à < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg, respectivement. Toutefois, il convient de rappeler que l'efficience d'Hyrimoz[MC] par rapport au placebo ou aux meilleurs soins de soutien n'a pas pu être évaluée

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).

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

Par ailleurs, les cliniciens disent être préoccupés par le fait que seulement 3 biosimilaires de l'adalimumab sont présentement à l'étude pour le traitement de l'uvéite. Advenant l'inscription de ces 3 biosimilaires, ils craignent devoir changer de biosimilaire les patients qui reçoivent actuellement une autre marque de commerce par la mesure du patient d'exception.

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 Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. 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 (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'uvéite non infectieuse (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	
2 à 17 ans	s. o.	[redacted], [redacted] et [redacted][a]
≥ 18 ans	s. o.	[redacted], [redacted] et [redacted][a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hyrimoz[MC] ou biosimilaires d'adalimumab (sur 3 ans)[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	
2 à 17 ans	s. o.	100, 100 et 100 % (12 %[c])
≥ 18 ans	s. o.	100, 100 et 100 %
Provenance de ses parts de marché	Humira[MC]	Biosimilaires d'adalimumab (Biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC])[d]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel du traitement à l'adalimumab, par patient		
Biosimilaires	[redacted] $	s o
Adulte	s. o.	13 506 $
Enfant ≥ 30 kg[e]	s. o.	13 011 $[f]
Enfant de 10 à < 30 kg	s. o.	6 645 $[f]
Humira[MC]	[redacted] $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite non infectieuse par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles des biosimilaires à l'étude, inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

c Cette proportion est estimée à partir des données de la RAMQ relatives à la part des biosimilaires de l'adalimumab chez les enfants pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, par la mesure du patient d'exception en 2021. Cette proportion est appelée à croître avec le temps.

d L'utilisation d'Humira[MC] peut être maintenue chez des enfants qui l'utilisent déjà.

e Il est supposé une proportion d'environ 68 % d'enfants de ≥ 30kg.

f Ce coût est de 19 328 $ avec Humira[MC].

Selon le fabricant, des [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative d'Hyrimoz[MC], des autres biosimilaires d'adalimumab et des parts de marché attendues. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, puisque celles-ci sous-estiment le nombre de patients attendu. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement d'Hyrimoz[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	1 636 721 $	1 687 147 $	1 723 100 $	5 046 967 $
Nombre de personnes	131	135	138	404
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-71 097 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par la RAMQ sont considérés dans l'analyse principale.

e Cette estimation est réalisée en tenant compte du maintien d'Humira[MC] chez les enfants qui l'utilisaient déjà, ainsi que de l'administration de 1 dose de charge selon la monographie du produit. Il est présumé une part de marché des biosimilaires de 12 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments* si l'on tient compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 427 977 et 4,9 M$, respectivement pour les enfants et les adultes, pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 404 patients (dont 39 enfants) seraient traités au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin d'options de traitement, particulièrement de médicaments efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Lors d'analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé, la différence entre l'adalimumab et le placebo serait statistiquement significative seulement concernant la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.

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).

- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hyrimoz[MC] est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adulte, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 et 12 253 $, respectivement, dans l'année 1 et les années subséquentes. Il est de 6 126 et 12 253 $, respectivement, pour les enfants de 10 à < 30 kg et de ≥ 30 kg.
- Le prix d'Hyrimoz[MC] est identique à celui de ses principaux comparateurs, à teneur égale.
- En l'absence d'une évaluation pharmacoéconomique permettant d'évaluer l'efficience d'Hyrimoz[MC], celle-ci ne peut être déterminée pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

Fardeau budgétaire

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'uvéite, un impact budgétaire nul est attendu considérant les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Hyrimoz[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'uvéite.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.
- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau

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).

signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.

- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hyrimoz[MC] est d'un prix identique.
- En l'absence de données, l'efficience d'Hyrimoz[MC] ne peut être déterminée pour cette indication, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments,* considérant la transition aux médicaments biosimilaires et les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.
- Les membres sont d'avis que l'indication de paiement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite doit exiger l'usage préalable d'un immunosuppresseur, afin d'assurer un usage optimal des ressources.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hyrimoz[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et coll.** 2019 American College or Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(6):703-16.
- **Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, coll**. Adalimumab in patients with active non-infectious uveitis. N Engl J Med 2016;375(10):932-43.
- **Joltikov KA et Lobo-Chan AM.** Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. Front Med (Lausanne) 2021;8:695904. doi:10.3389/fmed.2021.695904.
- **Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et coll**. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10050):1183-92. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- **Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et coll**. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2017;376(17):1637-46.
- **Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et coll**. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. Acta Ophtalmol 2021;99(2)e160-e163. doi:10.1111/aos.14535.

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).

- **Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E et coll.** Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. Ophthalmology 2021;128(6):899-909.

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

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (octobre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**[MC]	**Abrilada**[MC]		**Amgevita**[MC]		**Hadlima**[MC] **et Hadlima**[MC] **PushTouch**[MC]		**Hulio**[MC]		**Hyrimoz**[MC]		**Idacio**[MC]		**Simlandi**[MC]		**Yuflyma**[MC]	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																		
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, HS*, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

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

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

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

c 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 : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un avis de refus valeur thérapeutique.

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).