


ÉTAT DES CONNAISSANCES

Intensification posologique des agents biologiques - Gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Intensification posologique des agents biologiques - Gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie

Rédaction

Delphine Rochefort
Caroline Poisson

Collaboration

Sara Beha

Coordination scientifique

Geneviève Bigras

Direction

Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principales

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA
Caroline Poisson, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Collaborateurs et collaboratrices internes

Yoann Brassard, M. Sc.
Ludovick Laroque-Laplante, M. Sc.
Marie-Claude Aubin, Ph. D.
Sara Beha, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Geneviève Bigras, B. Pharm., M. Sc.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91187-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).
Intensification posologique des agents biologiques – Gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie.
État des connaissances rédigé par Delphine Rochefort et Caroline Poisson. Québec, Qc :
INESSS; 2022. 119 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe d'experts

Un groupe composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérimental pertinent pour les présents travaux a été formé.

D^r Waqqas Afif, gastroentérologue, Hôpital général de Montréal.

D^r Louis Bessette, rhumatologue, Centre hospitalier universitaire de Québec.

D^r Denis Choquette, rhumatologue, Institut de rhumatologie de Montréal.

D^{re} Gaëlle Chédeville, rhumatologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants.

D^{re} Kelly Grzywacz, gastroentérologue pédiatre, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

D^{re} Nathalie Provost, dermatologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM).

D^r Raja Tamaz, gastroentérologue, CIUSSS du Nord-de-l'Île de Montréal.

D^{re} Hélène Veillette, dermatologue, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval (Hôpital Saint-Sacrement).

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD), la Société de l'arthrite et l'Association canadienne de la spondylarthrite pour les commentaires transmis.

Il remercie également l'ensemble des médecins spécialistes et associations (Association des médecins spécialistes dermatologues du Québec, Association des gastro-entérologues du Québec) et autres parties prenantes (Association québécoise des pharmaciens propriétaires) ayant fait parvenir des lettres, y compris les fabricants de médicaments biologiques de référence et biosimilaires et les associations représentantes (Forum canadien des biosimilaires, Biosimilaires Canada).

Déclaration d'intérêts

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet état des connaissances.

Les membres du groupe d'experts consultés qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous :

D^r Waqqas Afif a reçu des honoraires de la part des compagnies AbbVie, Amgen, Arena Pharmaceuticals, Dynacare, Fresenius Kabi, Janssen, Merck Novartis, Pfizer, Sandoz et Takeda pour sa participation à des comités consultatifs, la présentation de conférences, la rédaction d'articles et des services de consultation ou de représentation occasionnels.

D^r Louis Bessette a déclaré :

- Avoir participé depuis 2004 à plus de 200 études cliniques en rhumatologie, dont certaines ont été financées par l'industrie pharmaceutique (Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, UCB, AbbVie, Pfizer, Merck, Celgene, Sanofi, Lilly, Novartis, Gilead, Roche);
- Avoir reçu des honoraires à titre de conférencier pour les compagnies suivantes : Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, UCB, AbbVie, Pfizer, Merck, Celgene, Lilly, Novartis, Sanofi, Fresenius Kabi, Sandoz;
- Avoir reçu des honoraires à titre de consultant pour les compagnies suivantes : Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, UCB, AbbVie, Pfizer, Merck, Celgene, Lilly, Novartis, Sanofi, Fresenius Kabi, Sandoz;
- Avoir reçu des paiements pour des dépenses de voyage associées à des rencontres scientifiques des fabricants suivants : Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, UCB, AbbVie, Pfizer, Merck, Celgene, Sanofi, Lilly, Novartis, Gilead, Roche;
- Occuper un poste au Centre de recherche du CHU de Québec qui dépend directement d'un financement de recherche public ou privé;
- Être l'auteur de plusieurs publications scientifiques dans le domaine des maladies rhumatologiques et des agents biologiques;
- Être membre du conseil d'administration de l'Association des médecins rhumatologues du Québec et membre du conseil d'administration de la Société canadienne de rhumatologie.

D^{re} Kelly Grzywacz a déclaré :

- Avoir reçu du financement de recherche de Rebiotix Inc. pour une étude sur la transplantation fécale chez l'enfant atteint d'une maladie inflammatoire intestinale;
- Avoir reçu des honoraires de MD Analytics Inc. pour sa participation à des questionnaires;
- Avoir participé à des projets de recherche dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales et avoir reçu du financement pour des activités de recherche variées;
- Avoir participé à des rencontres portant sur les médicaments biosimilaires pour l'association Crohn et Colite Canada.

D^{re} Hélène Veillette a déclaré avoir reçu des honoraires pour des comités consultatifs et des présentations (conférences) de Sun Pharma, AbbVie, Celgene, Eli Lilly, Janssen et LEO Pharma. Elle a reçu du financement pour des activités de recherche de Sanofi, GlaxoSmithKline, Bellus Health, AnaptysBio et Boehringer-Ingelheim.

Un des membres de la permanence de l'INESSS ayant collaboré à la réalisation de cet état des connaissances a rapporté avoir recours à un des médicaments biologiques cités dans les travaux.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Questions de recherche	3
1.1.1. Revue de la littérature	3
1.1.2. Autres aspects documentés en cours de projet	4
1.2 Recherche et méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques	5
1.2.1. Type de revue de la littérature : Revue rapide	5
1.2.2. Gestion des références	10
1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique.....	10
1.2.4. Extraction des données	10
1.2.5. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	10
1.3 Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives recueillies à partir de consultations	11
1.3.1. Collecte de données.....	11
1.3.2. Analyse et synthèse des données colligées auprès d'un groupe d'experts.....	11
1.3.3. Respect de la confidentialité et du code d'éthique.....	11
1.3.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	11
2 RÉSULTATS.....	12
2.1 Avant-propos	12
2.2 Description des documents repérés.....	12
2.3 Gastroentérologie	13
2.3.1. Mise en contexte	13
2.3.2. Données issues de la recherche documentaire	16
2.3.3. Savoirs expérientiels concernant l'intensification posologique des médicaments biologiques	26
2.3.4. Information additionnelle	30
2.3.5. Synthèse et mise en perspective	31
2.3.6. Tableau résumé.....	33
2.4 Dermatologie	34
2.4.1. Mise en contexte	35
2.4.2. Données issues de la recherche documentaire	39
2.4.3. Savoirs expérientiels	51
2.4.4. Synthèse et mise en perspective	53
2.4.5. Tableau résumé.....	56

2.5	Rhumatologie	58
2.5.1.	Mise en contexte	58
2.5.2.	Données issues de la recherche documentaire	66
2.5.3.	Savoirs expérientiels concernant l'intensification posologique	84
2.5.4.	Synthèse et mise en perspective	88
2.5.5.	Tableau résumé.....	93
2.6	Perspective d'autres parties prenantes	96
	DISCUSSION.....	97
	CONCLUSION	99
	RÉFÉRENCES	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour les questions de recherche 1 à 3 sur les modalités de bonnes pratiques	6
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des revues systématiques pour les questions 4 et 5 portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ajustement des doses de médicaments biologiques.....	8
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion des articles primaires pour les questions 4 et 5 portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ajustement des doses de certains médicaments biologiques.....	9

RÉSUMÉ

Introduction

L'intensification de la posologie des médicaments biologiques est une pratique qui serait établie depuis plusieurs années au Québec. Elle consiste à augmenter la dose ou la fréquence d'administration d'un médicament chez des patients qui ne répondent pas adéquatement à leur traitement ou dont la présentation de la maladie est sévère au moment de son instauration. Il existe toutefois une inadéquation entre cette pratique et les indications aux fins de paiement de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour certains médicaments, lesquelles imposent des posologies maximales à ne pas dépasser. Ces restrictions constitueraient un obstacle à la prise en charge optimale de certains patients. Actuellement, lorsqu'il y a un besoin d'intensification de la posologie d'un médicament biologique et que l'indication aux fins de paiement de ce médicament ne le permet pas, une assistance par un programme de soutien aux patients d'une compagnie pharmaceutique peut être offerte. Ce programme fournit aux patients des doses additionnelles de médicaments pour compléter celles remboursées par la RAMQ.

Des associations médicales ont fait part au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de leurs préoccupations quant au besoin de pouvoir recourir à l'intensification de la posologie des médicaments biologiques. Ces inquiétudes semblent avoir été ravivées lors de l'entrée en vigueur en avril 2021 de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments ainsi que du Règlement sur les exceptions à l'interdiction de payer ou de rembourser le prix d'un médicament ou d'une fourniture dont le paiement est couvert par le régime général d'assurance médicaments. Actuellement, les médicaments biologiques, tant d'origine que biosimilaires, font partie des exceptions prévues au règlement. Toutefois, l'application éventuelle du règlement aux médicaments biologiques pourrait avoir pour effet d'empêcher les programmes de soutien de fournir des doses supplémentaires lorsque les cliniciens jugent nécessaire de procéder à l'intensification de la posologie d'un agent biologique et que son indication aux fins de paiement ne le permet pas.

Le MSSS a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de recenser la littérature permettant d'évaluer le bien-fondé scientifique et clinique de procéder à une intensification de la posologie des médicaments biologiques dans les domaines de la gastroentérologie, de la rhumatologie et de la dermatologie.

Méthodologie

Une revue rapide de la littérature a été réalisée pour répertorier notamment les recommandations des guides de pratique clinique (GPC) en cas de réponse inadéquate à un médicament biologique en gastroentérologie, en dermatologie et en rhumatologie. Une revue rapide des revues systématiques ayant évalué l'efficacité ou l'innocuité de l'intensification posologique a également été effectuée. Les savoirs expérimentiels et contextuels ont été recueillis par l'intermédiaire d'une invitation à transmettre des

commentaires sur le plan de travail de l'INESSS, ainsi que par la réalisation d'une consultation d'experts incluant des gastroentérologues, des rhumatologues et des dermatologues.

Résultats

Les données répertoriées (revues systématiques, études primaires) montrent que l'intensification posologique des traitements biologiques chez des patients ne répondant pas adéquatement à la posologie standard de leur médicament pourrait permettre de rétablir une réponse clinique chez une proportion d'environ 50 % à 60 % de ces patients, et ce, dans les différents champs thérapeutiques. Il arrive toutefois que cette proportion soit moindre ou supérieure. Les recommandations issues des GPC sélectionnés reposent sur ces données qui sont de nature observationnelle et, par conséquent, sujettes à de nombreux biais affectant leur qualité méthodologique. Les résultats des études recensées ne suscitent généralement pas de préoccupations relatives à l'innocuité, bien qu'une survenue accrue d'infections ne puisse être totalement écartée. Quant aux études comparant la posologie standard à la posologie optimisée d'emblée, elles indiquent une absence de différence ou des bénéfices incrémentaux marginaux pour la posologie optimisée. Leur validité externe est toutefois entachée puisqu'elles ne sont pas réalisées chez des patients en échec de traitement, ce qui n'est conforme ni aux recommandations des GPC préconisant cette conduite ni à la pratique clinique. C'est toutefois sur la base de ces études que certaines monographies de produit indiquent qu'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration peut être envisagée. C'est également à la lumière de ces études qu'ont été formulées les indications aux fins de remboursement ne spécifiant pas de dose maximale.

Perspective des experts et autres parties prenantes

En gastroentérologie, l'intensification posologique est une pratique répandue avec tous les agents biologiques, mais plus particulièrement avec l'infliximab. Il arrive qu'une posologie intensive soit prescrite d'emblée à des patients dont la maladie est sévère. Le recours important à cette pratique en gastroentérologie s'expliquerait par la fréquence des réponses cliniques inadéquates ou des pertes de réponse, ainsi que par le nombre limité d'agents biologiques disponibles dans ce champ thérapeutique. Les gastroentérologues ont recours au suivi thérapeutique pharmacologique de routine pour guider leur conduite clinique.

En rhumatologie, le recours à des intensifications posologiques est une pratique qui demeure somme toute relativement rare. Hormis en pédiatrie, les agents sont généralement administrés dans un premier temps selon la posologie usuelle. Le recours à cette pratique en rhumatologie est circonscrit à des patients dont les options sont restreintes en raison d'échecs thérapeutiques antérieurs ou de comorbidités, notamment. Les cliniciens procèdent à l'augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration de façon empirique.

En dermatologie, les cliniciens ont recours à l'intensification posologique chez les patients ayant expérimenté des échecs multiples antérieurs et qui présentent une

réponse à l'agent biologique encourageante mais non optimale. Seuls trois agents dans le traitement du psoriasis en plaques font actuellement l'objet de prescriptions à une posologie supérieure à celles usuelles.

Dans les trois champs thérapeutiques, il est rapporté qu'environ 50 % à 75 % des patients chez qui une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration est entreprise bénéficient de cette stratégie, en termes d'atteinte d'une rémission clinique et d'amélioration de la qualité de vie. Cela corrobore les observations issues de la littérature.

Conclusions

L'intensification posologique des agents biologiques est une pratique qui répond au besoin d'individualisation de la thérapie en vue d'en optimiser l'efficacité; le recours à cette pratique s'explique notamment par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques très variables de ces médicaments. L'efficacité et l'innocuité d'une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de ces médicaments n'ont pas été évaluées dans des études de bonne qualité conçues spécifiquement à cette fin. La validité d'une telle pratique a été établie par l'expérience clinique, qui est corroborée par des données observationnelles et autres publications rapportant le recours à de tels ajustements posologiques.

L'impact économique de l'intensification posologique n'a pas été évalué dans le présent état des connaissances. Or, cette pratique se traduit inévitablement par une augmentation importante des coûts, dont les montants devraient idéalement être comparés aux coûts des complications et autres conséquences qui pourraient être évitées.

SUMMARY

Biologic dose escalation - Gastroenterology, rheumatology and dermatology

Introduction

Dose escalation of biologic therapy is a practice established for several years in Quebec. It consists in increasing the dose or frequency of administration of a biologic drug in patients who do not respond adequately to their treatment or in those who present with severe disease upon drug initiation. However, there is a discrepancy between this practice and the recognized indications for payment by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for certain drugs, which can impose maximum dosages not to be exceeded. These restrictions appear to be an obstacle to the optimal management of certain patients. Currently, when there is a need to proceed to a biologic drug dose escalation not allowed by the payment indication, assistance from the pharmaceutical company's patient support program may be available. The program provides patients with additional medication doses to supplement those covered by the RAMQ.

Medical associations have shared with the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) their concerns about the need to be able to use biologics at increased dosage. These concerns appear to have been rekindled with the coming into force, in April 2021, of section 80.2 of *An Act respecting prescription drug insurance* and the *Regulation respecting exceptions to the prohibition against paying or reimbursing the price of a medication or supply covered by the basic prescription drug insurance plan*. Currently, biologics, both brand-name and biosimilars, are included in the exceptions specified in the regulation. However, the potential application of the regulation to biologics could prevent patient assistance programs from providing additional doses when clinicians deem it necessary to escalate a biologic and when its payment indication does not allow it.

The MSSS has asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to review the literature to assess the scientific and clinical merits of biologic dose escalation in the fields of gastroenterology, rheumatology and dermatology.

Methodology

We conducted a rapid review of the literature to identify, among other things, clinical practice guideline (CPG) recommendations addressing inadequate response to a biologic in gastroenterology, dermatology and rheumatology. A rapid review of systematic reviews that have evaluated the efficacy or safety of biologic drugs dose escalation was carried out as well. Experiential and contextual knowledge was gathered through an invitation to comment on INESSS's work plan and through consultations with experts, including gastroenterologists, rheumatologists and dermatologists.

Results

The data identified (systematic reviews and primary studies) shows that dose- escalating biologic therapies in patients who do not respond adequately to the standard dosage of their drug could restore a clinical response in approximately 50% to 60% of these patients in the different therapeutic areas. In some cases, however, this proportion may be lower or higher. The recommendations in the selected CPGs are based on these data, which are observational in nature and therefore subject to numerous biases that affect their methodological quality. The results of the studies identified generally do not raise any safety concerns, although an increased occurrence of infections cannot be completely ruled out. Studies comparing standard dosing with optimized dosing at the outset show no difference or marginal incremental benefits with optimized dosing. However, their external validity is compromised because they did not involve patients in treatment failure, which is not consistent with either the CPG recommendations advocating this approach or with clinical practice. However, it is on the basis of these studies that certain product monographs indicate that an increase in the dose or frequency of administration may be considered. It is also on the basis of these studies that coverage indications with no stipulated maximum dose have been drawn up.

Perspective of experts and other stakeholders

In gastroenterology, dose escalation is a common practice with all the biologics, particularly with infliximab. Patients with severe disease are sometimes prescribed dose escalation at the outset. The extensive use of this practice in gastroenterology appears to be due to the frequency of inadequate or lost clinical responses, and to the limited number of biologics available in this therapeutic area. Gastroenterologists use routine pharmacological therapeutic monitoring to guide their clinical management.

In rheumatology, dose escalation is, on the whole, a relatively rare practice. With the exception of pediatrics, in general, biologics are initially administered at the usual dosage. The use of dose escalation in rheumatology is limited to patients with few options because of previous treatment failures, comorbidities or other reasons. Clinicians increase the dose or frequency of administration empirically.

In dermatology, clinicians use dose escalation in patients who have experienced multiple previous failures and who have been showing an encouraging but suboptimal response to the biologic. Only three agents for the treatment of plaque psoriasis are currently prescribed at a higher-than-standard dosage.

In these three therapeutic areas, it is reported that approximately 50% to 75% of patients in whom the dose or frequency of administration is increased benefit from this strategy in terms of achieving clinical remission and improved quality of life. This is consistent with the observations in the literature.

Conclusions

Dose escalation of biologic drugs is a practice that meets the need to individualize therapy in order to optimize efficacy. Variations in the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of biologic drugs could explain the need for dose escalation. The efficacy and safety of dose-escalating these drugs have not been evaluated in good-quality studies designed specifically for this purpose. The validity of such a practice has been established through clinical experience, which is corroborated by observational data and other publications reporting the use of such dosage adjustments.

The economic impact of dose escalation is not assessed in this report. However, this practice inevitably results in a significant increase in costs, which should, ideally, be compared with the cost of complications and other consequences avoided.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACR	American College of Rheumatology
ADA	<i>Anti-drug antibody</i>
AGEQ	Association des gastroentérologues du Québec
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
APLAR	Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology
ARA	Australian Rheumatology Association
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
BAD	British Association of Dermatologists
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BSR	British Society for Rheumatology
CCEM	Comité canadien d'expertise sur les médicaments
CRP	<i>C reactive protein</i>
csDMARD	<i>Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>
ECR	Étude clinique randomisée
ECRA	Étude clinique randomisée à répartition aléatoire
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guide de pratique clinique
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IV	Intraveineux/intraveineuse
JAK	Janus kinases
KCR	Korean College of Rheumatology
MCR	Mexican College of Rheumatology
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NPF	National Psoriasis Foundation
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
SA	Spondylarthrite ankylosante
SF-36	<i>Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire</i>
SF-36 MCS	<i>Mental component summary of the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire</i>
SFR	Société française de rhumatologie
SSR	Spanish Society of Rheumatology
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TAPSI	Taiwanese Association for Psoriasis and Skin Immunology
TRA	Taiwan Rheumatology Association

INTRODUCTION

Problématique

Les médicaments biologiques sont des substances produites à partir d'organismes vivants (cellules ou tissus), souvent au moyen de la biotechnologie en raison de leur plus grande complexité. Les médicaments biologiques incluent notamment des anticorps monoclonaux. Ceux-ci sont généralement beaucoup plus onéreux que les autres médicaments et leur usage est en progression. En pratique clinique, les cliniciens affirment qu'ils ajustent les posologies des médicaments biologiques ou de leurs versions biosimilaires dans certaines situations particulières. Il peut s'agir d'une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration. Une telle pratique est généralement justifiée par le besoin d'obtenir ou de rétablir une réponse au traitement ou par la sévérité de la maladie lors de l'instauration de la thérapie, notamment.

Les critères de remboursement des médicaments biologiques inscrits sur les listes des médicaments spécifient généralement des doses maximales qui sont la plupart du temps conformes à celles des monographies de produit, au-delà desquelles le médicament ne peut pas être remboursé. Par conséquent, lorsqu'un clinicien se retrouve face au besoin d'intensifier la posologie d'un agent biologique pour un patient, le remboursement devient un obstacle à une prise en charge adéquate. Actuellement, un soutien financier ou un accès compassionnel pour des doses additionnelles peut être offert aux patients, selon certaines conditions, par le biais de programmes de soutien aux patients offerts par des fabricants et des grossistes. L'entrée en vigueur en avril 2021 de l'article 80.2 de la Loi sur l'assurance médicaments ainsi que du Règlement sur les exceptions à l'interdiction de payer ou de rembourser le prix d'un médicament ou d'une fourniture dont le paiement est couvert par le régime général d'assurance médicaments a suscité des questionnements et des réactions de la part des cliniciens¹. Les médicaments biologiques, tant d'origine que biosimilaires, font toutefois actuellement partie des exceptions prévues au règlement. Ainsi, les fabricants, grossistes reconnus et intermédiaires peuvent continuer de fournir une aide financière, c'est-à-dire rembourser en tout ou en partie ces médicaments à une personne couverte par le régime général d'assurance médicaments (RGAM).

Contexte de l'amorce des travaux

Le décalage entre les doses maximales permises dans les indications actuelles de paiement pour les médicaments biologiques et les doses utilisées en pratique clinique a été exprimé par des représentants d'associations médicales auprès du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). C'est également dans le contexte de questionnements sur l'application de l'article 80.2 et de la politique de transition vers les biosimilaires que le MSSS a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un état des connaissances sur le principe de

¹ Gazette officielle du Québec, 31 mars 2021, p. 1637-8. Disponible à : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=1&file=74345.pdf>.

l'intensification des doses des médicaments biologiques. Le but est de faire part au MSSS des données probantes qui soutiennent cette pratique et d'évaluer la pertinence de mettre à jour les indications de paiement actuellement en vigueur.

Aspects exclus

L'ajustement posologique des médicaments biologiques qui ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments n'est pas abordé. Il en est de même pour les indications de paiement des médicaments actuellement non remboursés (p. ex., l'hydradénite suppurée). De plus, l'exigence de l'essai préalable d'un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques ne sera pas abordée dans ces travaux; ce sujet sera traité dans un document ultérieur. Enfin, le présent état des connaissances n'aborde pas non plus les questions économiques liées à la pratique de l'intensification posologique ni celles relatives aux ajustements posologiques consistant en une réduction de la dose ou de la fréquence d'administration (espacement thérapeutique).

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour traiter les questions de recherche comprend l'intégration des données issues de plusieurs sources, soit les données scientifiques, bonifiées à l'aide des données contextuelles et expérientielles recueillies. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. Il est à noter que la méthodologie usuelle employée pour la réalisation d'un état des connaissances a été adaptée pour respecter les délais octroyés pour la réalisation de ce mandat. Les détails de la méthodologie sont présentés ci-dessous.

1.1 Questions de recherche

1.1.1 Revue de la littérature

Pour la revue de la littérature, les questions de recherche 1 à 3 ont été formulées de manière générale en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population à qui s'adresse l'intervention, intervention, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt [*outcomes*] ainsi que le milieu et le contexte de l'intervention [*health care setting*]). Les questions de recherche 4 et 5, portant sur l'efficacité et l'innocuité d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration des agents biologiques, ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt [*outcomes*]).

1. Quelles sont les recommandations de bonne pratique clinique relatives à l'ajustement posologique des médicaments biologiques employés en gastroentérologie pour le traitement :
 - a. de la maladie de Crohn chez l'adulte;
 - b. de la colite ulcéreuse chez l'adulte;
 - c. de la maladie de Crohn pédiatrique?
2. Quelles sont les recommandations de bonne pratique clinique relatives à l'ajustement posologique des médicaments biologiques ou biosimilaires employés en rhumatologie pour le traitement :
 - a. de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
 - b. de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte;
 - c. de l'arthrite psoriasique chez l'adulte;
 - d. de l'arthrite juvénile idiopathique?
3. Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives à l'ajustement posologique des médicaments biologiques ou biosimilaires employés en dermatologie pour le traitement :
 - a. du psoriasis en plaques chez l'adulte;

- b. de la dermatite atopique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus?
4. Quelle est l'efficacité d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration d'un agent biologique dans le traitement :
- a. de la maladie de Crohn chez l'adulte;
 - b. de la colite ulcéreuse chez l'adulte;
 - c. de la maladie de Crohn pédiatrique;
 - d. de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
 - e. de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte;
 - f. de l'arthrite psoriasique chez l'adulte;
 - g. de l'arthrite juvénile idiopathique;
 - h. du psoriasis en plaques chez l'adulte;
 - i. de la dermatite atopique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus?
5. Quels sont les effets indésirables associés à une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration d'un agent biologique dans le traitement :
- a. de la maladie de Crohn chez l'adulte;
 - b. de la colite ulcéreuse chez l'adulte;
 - c. de la maladie de Crohn pédiatrique;
 - d. de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
 - e. de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte;
 - f. de l'arthrite psoriasique chez l'adulte;
 - g. de l'arthrite juvénile idiopathique;
 - h. du psoriasis en plaques chez l'adulte;
 - i. de la dermatite atopique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus?

1.1.2 Autres aspects documentés en cours de projet

Les aspects suivants ont été documentés :

- Les indications de paiement des médicaments biologiques dans d'autres juridictions canadiennes (Colombie-Britannique, Alberta et Ontario) afin de comparer les intensifications posologiques permises par rapport au Québec.

1.2 Recherche et méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques

1.2.1 Type de revue de la littérature : revue rapide

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Pour documenter les modalités de bonne pratique clinique entourant l'ajustement thérapeutique des médicaments biologiques en gastroentérologie, en rhumatologie et en dermatologie (questions 1 à 3), ainsi que l'efficacité et l'innocuité de tels ajustements, une stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Cette stratégie est présentée dans l'annexe A du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques*. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plusieurs bases de données, notamment MEDLINE, Embase et EBM Reviews. La recherche documentaire inclut des données publiées de 2016 jusqu'à juin 2021 pour la majorité des indications et de 2016 à septembre 2021 pour la dermatite atopique. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans les périodiques consultés en utilisant un moteur de recherche (Google). Les documents publiés par des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies de la santé de juridictions dont le système de santé et les pratiques cliniques sont semblables à ceux du Québec (p. ex., États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) ont été consultés.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, paragouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont également été consultés. Les monographies officielles des médicaments biologiques ou biosimilaires homologués par Santé Canada et remboursés en gastroentérologie, en rhumatologie et en dermatologie ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et les états de pratiques en lien avec le thème des travaux, ont été consultés. Il en est de même des listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments (RPAM). Les documents publiés par les partenaires à l'échelle provinciale ainsi que ceux publiés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ont été examinés. La liste complète des sites consultés se trouve à l'annexe B du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques*.

Les bibliographies des publications consultées ont été utilisées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Sélection des documents issus de la littérature

La sélection des documents répertoriés par la recherche d'information scientifique a été effectuée par un seul professionnel scientifique à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans les tableaux ci-dessous. Une vérification par un deuxième professionnel a été effectuée sur environ un quart des documents sélectionnés ainsi qu'en cas de doute sur l'inclusion ou l'exclusion d'un document. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. La liste des guides de pratique clinique retenus est présentée à l'annexe B du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques* [INESSS, 2022]. À l'annexe C de ce même document sont aussi présentées les publications contenant des recommandations qui n'ont pas été retenues pour les travaux, avec la raison de l'exclusion. Pour les questions de recherche 4 et 5, les revues systématiques ont été sélectionnées en premier lieu. Lorsque les GPC et les revues systématiques répertoriées n'apportaient pas d'éclairage suffisant quant aux situations pour lesquelles la pratique clinique entre en conflit avec les indications de remboursement, les études primaires ont été triées et sélectionnées afin de documenter la nature des meilleures preuves disponibles pour répondre aux questions de recherche.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour les questions de recherche 1 à 3 sur les modalités de bonne pratique

Critères d'inclusion	
POPULATION	Q1a. Population adulte atteinte de la maladie de Crohn. Q1b. Population adulte atteinte de la colite ulcéreuse. Q1c. Population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn. Q2a. Population adulte atteinte de polyarthrite rhumatoïde. Q2b. Population adulte atteinte de spondylarthrite ankylosante. Q2c. Population adulte atteinte d'arthrite psoriasique. Q2d. Population atteinte d'arthrite juvénile idiopathique ou polyarticulaire (arthrite rhumatoïde juvénile ou arthrite chronique juvénile). Q3a. Population adulte atteinte de psoriasis en plaques. Q3b. Population de 12 ans et plus atteinte de dermatite atopique.
INTERVENTION	Q1a. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab. Q1b. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab. Q1c. Infliximab. Q2a. Adalimumab, Étanercept, infliximab, rituximab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, sarilumab ou tocilizumab. Q2b. Adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab ou ixékizumab. Q2c. Adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, ustékinumab, sécukinumab ou ixékizumab. Q2d. Adalimumab, étanercept, infliximab, tocilizumab.

	Q3a. Adalimumab, étanercept, infliximab, brodalumab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab, ustékinumab ou guselkumab. Q3b. Dupilumab.
PROFESSIONNELS VISÉS / TYPE DE PUBLICATION	Professionnels de la santé / Guides de pratique clinique contenant les éléments suivants : un processus d'élaboration rigoureux et transparent; une synthèse des données issues de la littérature (données scientifiques, contextuelles ou expérientielles); une production des recommandations sous l'égide des parties prenantes; des liens explicites entre les recommandations et l'ensemble de la preuve établie. (Éléments adaptés de Harrison et van den Hoek [2012]).
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Recommandations concernant l'intensification (augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration) ou le changement d'agent biologique. Modalités de bonne pratique clinique lors d'un échec ou d'une efficacité sous-optimale du traitement avec un agent biologique.
MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION	Spécialités en gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie
ANNÉE DE PUBLICATION	2016 à 2021
LANGUE	Français ou anglais
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'uvéite, d'hidradénite suppurée, de fistules périanales dans la maladie de Crohn, de pouchite, les cas de récurrence post-opératoire en gastroentérologie ou de colite microscopique.
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Recommandations concernant la réduction de la dose ou de la fréquence d'administration.
MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION	Urgences, chirurgie, situations particulières.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des revues systématiques pour les questions 4 et 5 portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ajustement des doses de médicaments biologiques

Critères d'inclusion	
POPULATION	<p>Q4 et Q5</p> <p>a. Population adulte atteinte de la maladie de Crohn. b. Population adulte atteinte de la colite ulcéreuse. c. Population pédiatrique atteinte de la maladie de Crohn. d. Population adulte atteinte de polyarthrite rhumatoïde. e. Population adulte atteinte de spondylarthrite ankylosante. f. Population adulte atteinte d'arthrite psoriasique. g. Population atteinte d'arthrite juvénile idiopathique ou polyarticulaire (arthrite rhumatoïde juvénile ou arthrite chronique juvénile). h. Population adulte atteinte de psoriasis en plaques. i. Population de 12 ans et plus atteinte de dermatite atopique.</p>
INTERVENTION	<p>Intensification de la posologie des agents biologiques suivants (dose ou fréquence d'administration supérieure à celle recommandée) :</p> <p>a. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab. b. Adalimumab, infliximab, védolizumab ou ustékinumab. c. Infliximab. d. Adalimumab, étanercept, infliximab, tituximab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, sarilumab ou tocilizumab. e. Adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab ou ixékizumab. f. Adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, ustékinumab, sécukinumab ou ixékizumab. g. Adalimumab, étanercept, infliximab, tocilizumab. h. Adalimumab, étanercept, infliximab, brodalumab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab, ustékinumab ou guselkumab. i. Dupilumab.</p>
COMPARATEUR	<p>Schéma posologique standard (recommandé) du même médicament (ou celui actuellement couvert par les critères de remboursement).</p>
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	<p>Efficacité, bénéfice clinique (p. ex. rémission, réponse clinique, qualité de vie, chirurgie), perte de réponse, immunogénicité (p. ex. anticorps anti-médicament).</p> <p>Innocuité (p. ex. infections sévères, cancers, arrêt de la médication pour effet indésirable, effets indésirables, réactions paradoxales).</p>
ANNÉE DE PUBLICATION	<p>De 2000 jusqu'à 2021</p>
LANGUE	<p>Français ou anglais</p>
TYPES DE DEVIS	<p>Revue systématique avec ou sans méta-analyses, évaluation des technologies de la santé.</p>
Critères d'exclusion	
TYPES DE DEVIS	<p>Évaluations économiques, rapports de cas, séries de cas.</p>

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des articles primaires pour les questions 4 et 5 portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ajustement des doses de certains médicaments biologiques

Critères d'inclusion	
POPULATION	Q4 et Q5 d. Population adulte atteinte de polyarthrite rhumatoïde. e. Population adulte atteinte de spondylarthrite ankylosante. f. Population adulte atteinte d'arthrite psoriasique. g. Population atteinte d'arthrite juvénile idiopathique systémique ou polyarticulaire. h. Population adulte atteinte de psoriasis en plaques.
INTERVENTION	En cours de traitement, une intensification de la posologie des agents biologiques (dose ou fréquence d'administration supérieure à celle recommandée), ou En début de traitement, dose ou fréquence d'administration supérieure à la dose ou à la fréquence recommandées pour les agents biologiques suivants : d. Infliximab, certolizumab pegol, golimumab ou tocilizumab. e. Adalimumab, certolizumab pegol ou golimumab. f. Adalimumab, certolizumab pegol, golimumab ou ustékinumab. g. Adalimumab, infliximab ou tocilizumab. h. Ixékizumab, sécukinumab ou ustékinumab.
COMPARATEUR	En cours de traitement ou en début de traitement, l'amorce ou la poursuite d'un schéma posologique standard (recommandée) du même médicament (ou celui actuellement couvert par les critères de remboursement).
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Efficacité, bénéfice clinique (p. ex. rémission, réponse clinique, qualité de vie), perte de réponse. Innocuité (p. ex. infections sévères, cancers, arrêt de la médication pour effet indésirable, effets indésirables).
ANNÉE DE PUBLICATION	De 2000 jusqu'à 2021
LANGUE	Français ou anglais
TYPES DE DEVIS	Étude clinique à répartition aléatoire ou non, études comparatives avant/après, études observationnelles (cohortes, cas-témoins).
Critères d'exclusion	
TYPES DE DEVIS	Évaluations économiques, rapports de cas de moins de 5 participants, séries de cas.
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	Immunogénicité (p. ex. anticorps anti-médicament), niveaux sériques de médicament biologique, pourcentage de participants ayant reçu une intensification de la dose de médicament biologique sans lien avec l'efficacité ou l'innocuité, données issues d'une modélisation.

1.2.2 Gestion des références

La gestion des références a été faite par le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes désignés selon les questions clés ou les résultats d'intérêt. Les fichiers EndNote sont enregistrés dans un répertoire électronique consacré au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

1.2.3 Évaluation de la qualité méthodologique

Pour les besoins du projet, la qualité méthodologique des guides de pratique clinique, des lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques n'a pas été évaluée. Pour les guides de pratique clinique, la force des recommandations ainsi que la qualité de la preuve ont été extraites pour les recommandations d'intérêt. Pour les revues systématiques et les études primaires, une évaluation informelle de la qualité méthodologique a par ailleurs été effectuée en soulignant des éléments méthodologiques importants à considérer et qui peuvent influencer l'interprétation des résultats.

1.2.4 Extraction des données

L'extraction des données des GPC et des revues systématiques a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont fait l'objet d'une validation par un deuxième professionnel scientifique pour environ 30 % des GPC. Il est à noter que l'extraction des données n'a pas été réalisée pour les études primaires. Les données provenant des monographies de produit et de la liste des médicaments de la RAMQ ont aussi été extraites et sont disponibles, ainsi que les données portant sur le remboursement dans les autres juridictions canadiennes, à l'annexe E du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques* [INESSS, 2022].

1.2.5 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les données concernant les modalités de pratique relatives aux posologies des agents biologiques ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique comparative. Les recommandations extraites des documents retenus, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été regroupées dans des tableaux pour pouvoir les comparer et reconnaître les similarités et les différences. Les principaux résultats pour les guides de pratique clinique sont présentés à l'annexe D du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques* [INESSS, 2022]. La qualité méthodologique n'ayant pas été analysée, il n'est pas possible d'évaluer globalement le niveau de preuve par résultat, par médicament biologique et par champ thérapeutique, mais le niveau de preuve et la force des recommandations ont été mentionnés pour les GPC; les biais d'intérêt ont toutefois été précisés pour les revues systématiques et les études primaires.

1.3 Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives recueillies à partir de consultations

1.3.1 Collecte de données

Un groupe d'experts cliniques québécois a été constitué afin de collecter les données expérientielles et contextuelles pertinentes et de contribuer à la validation d'éléments spécifiques du dossier. Une stratégie de recrutement par choix raisonné des membres a été menée dans le but de constituer un groupe reflétant une diversité de perspectives et un niveau d'expertise pertinent par rapport à l'objet. La consultation menée auprès d'experts québécois par l'INESSS s'est tenue de façon virtuelle sur la plateforme TEAMS en octobre 2021. Elle a été animée par une professionnelle scientifique. La rencontre a été enregistrée avec le consentement éclairé des participants. Un questionnaire avait été préalablement élaboré afin de maximiser la collecte de données. De plus, des commentaires de professionnels de la santé, de citoyens, de patients, de proches aidants, d'associations ou de regroupements ont été reçus à la suite d'un affichage pour commentaires sur le site Web de l'INESSS.

1.3.2 Analyse et synthèse des données colligées auprès d'un groupe d'experts

La contribution des experts a été documentée dans un espace de travail commun. On y trouve l'information sur la date, le lieu, l'objet de la rencontre. La consultation du groupe d'experts a de plus été enregistrée avec l'accord des participants.

1.3.3 Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS.

1.3.4 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires par souci de transparence.

2 RÉSULTATS

2.1 Avant-propos

Pour chacune des sections, soit la gastroentérologie, la rhumatologie et la dermatologie, une mise en contexte concernant les agents biologiques actuellement remboursés pour chaque spécialité sera d'abord effectuée. Celle-ci fera état des agents inscrits, de leur posologie approuvée par Santé Canada ainsi que de leurs conditions actuelles de remboursement au Québec et dans d'autres provinces canadiennes (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique).

Par la suite, les résultats de la recherche documentaire relative à l'intensification posologique des médicaments biologiques, incluant les modalités de bonne pratique issues des guides de pratique clinique et les données issues de la littérature, seront présentés. Enfin, les savoirs expérientiels et contextuels recueillis seront rapportés. Pour finir, une synthèse des contraintes liées aux indications de paiement actuellement en vigueur mises en perspective avec les données de la littérature sera effectuée.

2.2 Description des documents repérés

Pour la gastroentérologie, la rhumatologie et le psoriasis en plaques, un total de 12 309 publications a été repéré lors de la recherche de la littérature. Après le retrait des doublons, 7 304 publications ont été retenues.

En appliquant un filtre sur les GPC et les évaluations de technologies, 1 010 publications ont été repérées. Sur la base du titre et du résumé, 133 documents complets ont été évalués et 64 documents ont été retenus pour les travaux (GPC et évaluations de technologies). La liste complète des publications retenues est présentée à l'annexe B du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2022]. La liste des publications exclues avec la raison de l'exclusion est présentée à l'annexe C du même document. En appliquant un filtre sur les revues systématiques, 1 498 publications ont été repérées. Sur la base du titre et du résumé, 87 publications ont été jugées potentiellement pertinentes pour le projet. En appliquant un filtre sur les études primaires, 4 796 publications ont été repérées. Parmi ces 4 796 documents, 1 347 ont été repérés après l'application d'un filtre sur les maladies et les agents biologiques pour lesquels des discordances ont été observées entre les critères de remboursement actuels et la pratique clinique. Sur la base du titre et du résumé, 111 de ces publications (dont 14 se sont avérées être des revues systématiques) ont été jugées potentiellement pertinentes pour les travaux. Pour la dermatite atopique, la recherche a été exécutée de façon séparée. Un total de 597 publications a été repéré. Après le retrait des doublons, 397 publications ont été triées sur la base du titre et du résumé. En appliquant un filtre sur les GPC, les évaluations de technologies et les revues systématiques, 89 publications ont été sélectionnées et 42 documents complets ont été consultés. Après consultation des documents complets, 7 publications ont été jugées pertinentes pour les

travaux (GPC et évaluations de technologies, dont 2 publications faisant partie d'un même guide de pratique clinique).

2.3 Gastroentérologie

Les maladies inflammatoires de l'intestin désignent un ensemble d'affections auto-immunes pouvant causer l'inflammation et l'ulcération d'une partie du tube gastro-intestinal. La colite ulcéreuse et la maladie de Crohn en sont les principales formes. En 2018, environ 135 000 personnes étaient atteintes de la maladie de Crohn et 120 000 de colite ulcéreuse au Canada. Les patients peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique comme traitement d'appoint, de corticostéroïdes oraux ou d'immunosuppresseurs. Les patients qui ne répondent pas au traitement standard peuvent recevoir des agents biologiques ou des inhibiteurs de janus kinase.

2.3.1 Mise en contexte

Actuellement, deux agents anti-TNF (adalimumab, infliximab) et un antagoniste sélectif de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (védolizumab) indiqués pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte sont inscrits sur les listes des médicaments au Québec [RAMQ, 2021]. L'infliximab est également inscrit aux listes pour le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant. Mentionnons que l'ustékinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23, a fait l'objet d'une recommandation favorable de l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn en octobre 2017 et d'une recommandation conditionnelle pour le traitement de la colite ulcéreuse en avril 2020; le ministre a cependant décidé de surseoir à ces deux décisions [INESSS, 2020a; INESSS, 2017].

2.3.1.1 Adalimumab

2.3.1.1.1 Posologies approuvées par Santé Canada

L'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}) est approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse à raison d'une dose, chez l'adulte et l'adolescent, de 160 mg à la semaine 0 suivie de 80 mg à la semaine 2 et de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4. Les monographies des produits d'adalimumab spécifient que, chez les patients souffrant de la maladie de Crohn qui présentent une poussée de la maladie, l'augmentation de la fréquence d'administration peut être envisagée. Elles n'abordent toutefois pas cette notion pour le traitement de la colite ulcéreuse [AbbVie, 2021a; Amgen Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2021; Sandoz Canada, 2021b; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020].

2.3.1.1.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

L'indication reconnue aux fins de paiement par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) permet le remboursement de l'adalimumab selon la posologie recommandée dans la monographie de produit pour le traitement de la maladie de Crohn [Pfizer Canada, 2021; RAMQ, 2021]. Celle-ci autorise toutefois l'augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement chez les patients ne répondant pas adéquatement à la posologie usuelle. L'Ontario, l'Alberta et la Colombie-Britannique permettent le paiement de l'adalimumab conformément à la posologie usuelle pour cette indication, mais ne permettent pas d'ajustement en cas de réponse insuffisante au traitement ou de perte de réponse [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Le Québec est donc la seule des provinces considérées à permettre une intensification du traitement à base d'adalimumab chez les patients adultes souffrant de la maladie de Crohn. La seule contrainte relative à la posologie remboursée au Québec concerne la dose maximale de 40 mg par semaine ainsi que le délai de 12 semaines avant l'autorisation de cette posologie optimisée; sa pertinence sera évaluée plus loin dans le présent état des connaissances.

L'indication reconnue aux fins de remboursement de l'adalimumab au Québec pour le traitement de la colite ulcéreuse ne comporte aucune dose maximale, que ce soit pour le traitement d'induction ou pour le traitement d'entretien [RAMQ, 2021]. Par ailleurs, tout comme pour le traitement de la maladie de Crohn, l'Ontario, l'Alberta et la Colombie-Britannique permettent le paiement de l'adalimumab conformément à la posologie usuelle pour le traitement de la colite ulcéreuse, mais n'autorisent pas d'ajustement posologique en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse au traitement [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Le Québec est donc la seule province de celles considérées n'imposant pas de contraintes quant aux doses et à la fréquence d'administration pour cette indication.

2.3.1.2 Infliximab

2.3.1.2.1 Posologies approuvées par Santé Canada

L'infliximab (Remicade^{MC}, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}, Avsola^{MC}) est approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant ainsi que de la colite ulcéreuse à raison d'une dose usuelle de 5 mg/kg administrée aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines. Les monographies de produit d'infliximab spécifient que, chez les patients adultes dont la réponse n'est pas satisfaisante, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg tant chez ceux souffrant de la maladie de Crohn que chez ceux souffrant de colite ulcéreuse [Janssen Inc., 2021a; Celltrion Healthcare, 2020a]. Elles spécifient également que certains patients ne tireront aucun avantage thérapeutique d'une augmentation de dose. Il est donc souligné qu'en plus de l'évaluation clinique du médecin, la mesure des creux sériques d'infliximab et celle des titres d'anticorps anti-infliximab doivent être prises en compte avant d'envisager un ajustement de la dose.

2.3.1.2.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Au Québec, l'infliximab est remboursé à raison de 3 doses d'induction de 5 mg/kg et aucune dose maximale n'est spécifiée pour le traitement d'entretien, que ce soit pour la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse [RAMQ, 2021]. Les critères de remboursement de l'Ontario, de l'Alberta et de la Colombie-Britannique se limitent à la posologie usuelle de 5 mg/kg toutes les 8 semaines [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Seule l'indication de remboursement de l'Ontario pour le traitement de la maladie de Crohn permet une augmentation des doses à raison de 10 mg/kg chez les patients ne répondant pas aux doses plus faibles. Le Québec est donc la province dont les indications reconnues aux fins de remboursement pour l'infliximab sont les plus permissives parmi celles considérées, tant pour le traitement de la maladie de Crohn que pour celui de la colite ulcéreuse. La seule contrainte relative à la posologie remboursée au Québec concerne la dose maximale de 5 mg/kg pour les 3 doses d'induction; sa pertinence sera évaluée plus loin dans le présent état des connaissances.

2.3.1.3 Védolizumab

2.3.1.3.1 Posologie approuvée par Santé Canada

Le védolizumab (Entyvio^{MC}) est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse chez l'adulte à raison d'une dose usuelle de 300 mg administrée aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines [Takeda Canada, 2020].

2.3.1.3.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères de remboursement de toutes les provinces comparées (Québec, Ontario, Alberta et Colombie-Britannique) spécifient les mêmes posologies, soit une dose de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6 pour le traitement d'induction puis toutes les 8 semaines par la suite, quelle que soit la maladie inflammatoire intestinale considérée [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Aucune n'offre la possibilité de réduire l'intervalle d'administration. La pertinence d'une telle pratique sera évaluée plus loin dans le présent état des connaissances.

En résumé

- Les posologies maximales spécifiées dans les indications de remboursement des médicaments biologiques indiqués pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse au Québec sont conformes à celles recommandées dans les monographies de produit.
- Le Québec est la province canadienne parmi celles considérées (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique, Québec) qui dispose des indications de remboursement les plus permissives pour l'adalimumab et l'infliximab :
 - Le Québec est la seule province à permettre une intensification du traitement à base d'adalimumab chez les patients adultes souffrant de la maladie de Crohn.
 - Il est la seule province à ne pas imposer de contrainte quant aux doses et à la fréquence d'administration de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse.
 - Il est la seule province dont les indications reconnues aux fins de remboursement pour l'infliximab n'imposent pas de contrainte de dose ou d'intervalle d'administration pour le traitement d'entretien de la maladie de Crohn comme de la colite ulcéreuse.
- Les posologies des indications de remboursement du védolizumab de toutes les provinces considérées sont conformes à celles de la monographie de produit.

2.3.2 Données issues de la recherche documentaire

2.3.2.1 Informations issues des guides de pratique

2.3.2.1.1 Conduite en cas d'efficacité non optimale d'un agent biologique

Au total, 19 documents contenant des recommandations sur la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) par des agents biologiques chez l'adulte et chez l'enfant ont été retenus. Douze d'entre eux sont des guides de pratique clinique publiés par des sociétés savantes ou des associations de gastroentérologie internationales, les sept autres sont des évaluations de technologies du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ou de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Sept guides de pratique clinique de diverses associations médicales qui se sont positionnés sur les stratégies d'optimisation des doses des médicaments biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn ont été répertoriés. Il s'agit de ceux de

l'Association américaine de gastroentérologie (AGA) [Feuerstein *et al.*, 2021; Feuerstein *et al.*, 2017], de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse (ECCO) [Torres *et al.*, 2020], de la Société britannique de gastroentérologie [Lamb *et al.*, 2019], de l'Association canadienne de gastroentérologie [Panaccione *et al.*, 2019], de l'Asian Pacific Association of Gastroenterology [Ooi *et al.*, 2019] et du GPC coréen pour les patients adultes atteints de la maladie de Crohn [Park *et al.*, 2017]. Trois de ces guides [Lamb *et al.*, 2019; Ooi *et al.*, 2019; Feuerstein *et al.*, 2017] abordent aussi la prise en charge des patients atteints de colite ulcéreuse. Trois guides supplémentaires concernent uniquement la prise en charge des personnes atteintes de colite ulcéreuse [Feuerstein *et al.*, 2020; Choi *et al.*, 2017; Harbord *et al.*, 2017]. Enfin, deux guides concernent le traitement de la maladie de Crohn chez la population pédiatrique [Van Rheenen *et al.*, 2021; Mack *et al.*, 2019].

Anti-TNF

Plusieurs lignes directrices sur la prise en charge des MICI, notamment celles publiées par l'Association canadienne de gastroentérologie, l'AGA, la Société britannique de gastroentérologie, l'Asian Pacific Association of Gastroenterology ainsi que le GPC coréen, suggèrent d'intensifier le régime posologique des anti-TNF en cas de réponse sous-optimale ou de perte de réponse [Lamb *et al.*, 2019; Ooi *et al.*, 2019; Panaccione *et al.*, 2019; Choi *et al.*, 2017; Feuerstein *et al.*, 2017]. Le plus récent GPC de l'AGA recommande pour sa part de privilégier un changement de médicament biologique en cas de non-réponse primaire au traitement ou en cas de perte de réponse au traitement par l'infliximab [Feuerstein *et al.*, 2021]. Pour la colite ulcéreuse, en raison d'un manque de preuve, l'AGA n'émet toutefois pas de recommandation quant à l'intensification des doses d'infliximab et se réfère à son consensus d'experts entièrement dédié aux stratégies d'intensification posologique [Feuerstein *et al.*, 2020; Papamichael *et al.*, 2019]. La méthodologie utilisée pour l'élaboration de ce document, qui porte sur l'ajustement thérapeutique des anti-TNF [Feuerstein *et al.*, 2020; Papamichael *et al.*, 2019], et pour l'élaboration du consensus d'experts publié par la Société australienne de gastroentérologie ne satisfait toutefois pas les critères de qualité pour que ces deux publications soient considérées dans les présents travaux [Mitrev *et al.*, 2017]. En pédiatrie, les deux guides recensés, soit celui de l'Association canadienne de gastroentérologie et celui de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, recommandent la même conduite [Van Rheenen *et al.*, 2021; Mack *et al.*, 2019].

Hormis le guide de l'ECCO [Torres *et al.*, 2020] et celui de l'AGA [Feuerstein *et al.*, 2021] sur la maladie de Crohn, tous les GPC retenus recommandent de procéder à une telle intensification du traitement à base d'anti-TNF selon les résultats du suivi thérapeutique pharmacologique (ou TDM, de l'anglais *Therapeutic drug monitoring*). Le TDM consiste à mesurer les anticorps dirigés contre le médicament (ou ADA, de l'anglais *Antidrug Antibodies*) ainsi que les concentrations sériques de fin de dose du médicament (CM), c'est-à-dire précédant l'administration de la dose suivante. Cette pratique permet d'identifier la cause de l'inefficacité ou de la perte d'efficacité après avoir exclu un problème d'observance, qu'elle soit pharmacocinétique (faibles CM en l'absence d'ADA),

pharmacodynamique (CM adéquates) ou immunogène (présence d'ADA). Cette pratique permet donc de choisir la stratégie d'optimisation du traitement (augmentation de la dose, diminution de l'intervalle d'administration, transfert vers une autre molécule ou vers une autre classe thérapeutique). Par exemple, augmenter la dose d'un médicament biologique chez des patients présentant des CM thérapeutiques ou un titre d'ADA persistant est peu susceptible de leur permettre de retrouver une réponse à leur traitement. Certains guides recommandent également de recourir au TDM dès la fin du traitement d'induction, y compris chez les patients qui répondent adéquatement à leur traitement afin de guider les choix thérapeutiques [Van Rheenen *et al.*, 2021; Lamb *et al.*, 2019]. Cette pratique correspond au suivi thérapeutique pharmacologique proactif (ou TDM proactif). Les ETS du NICE, quant à eux, ne formulent aucune recommandation relative à l'intensification. La section des recommandations du document de l'ACMTS mentionne pour sa part que, chez les patients expérimentant une perte de réponse au traitement, une augmentation de la dose ou un changement de thérapie sont des stratégies appropriées [Chao et Visintini, 2018].

La plupart des guides ne fournissent pas de directive particulière quant au moment et à la façon de recourir au suivi TDM. Le guide de l'ECCO en pédiatrie spécifie toutefois que, chez les patients qui ne présentent pas de réponse au traitement d'induction avec un agent anti-TNF, la mesure des CM devrait être effectuée à la fin de la période d'induction (c'est-à-dire à la semaine 14 pour l'infliximab ou à la semaine 4 pour l'adalimumab) [Van Rheenen *et al.*, 2021]. Il semble également être bien établi que, pour les enfants avec des CM faibles sans ADA en présence d'une bonne observance au traitement, on devrait augmenter la dose du traitement ou ajouter un immunosuppresseur [Van Rheenen *et al.*, 2021]. Les patients dont les CM sont dans l'intervalle thérapeutique ou dont les titres d'ADA sont élevés devraient toutefois changer de médicament [Van Rheenen *et al.*, 2021]. Toujours selon le même guide, le traitement à base d'adalimumab ou d'infliximab ne devrait généralement pas être cessé chez les enfants présentant une maladie active à moins que les CM ne soient supérieures à 10 µg/ml [Van Rheenen *et al.*, 2021]. Chez les patients à risque de clairance plus rapide de l'infliximab (enfants de moins de 30 kg, dont la maladie est sévère et ceux présentant un faible taux d'albumine), il est indiqué que la première mesure des CM et des ADA peut être réalisée à la 2^e ou 3^e perfusion afin de maximiser la probabilité d'atteindre des CM dans un intervalle thérapeutique. Les experts soulignent que les patients avec de faibles titres d'ADA pourraient retrouver une réponse adéquate à la suite d'une augmentation de dose, de l'ajout d'un immunomodulateur ou de ces deux stratégies combinées [Van Rheenen *et al.*, 2021].

En ce qui concerne les concentrations sériques cibles, des CM supérieures à 5 µg/ml d'infliximab et à 7,5 µg/ml d'adalimumab sont proposées dans la majorité des situations cliniques en pédiatrie [Van Rheenen *et al.*, 2021]. Chez l'adulte, le GPC de la Société britannique de gastroentérologie a indiqué pour sa part qu'un intervalle cible optimal ne peut pour l'instant faire l'objet d'un consensus puisque les CM varient en fonction des méthodes de mesure utilisées [Lamb *et al.*, 2019]. Toutefois, certains guides proposent l'utilisation de concentrations cibles supérieures dans certaines situations cliniques pour accroître la probabilité d'atteindre une réponse clinique et histologique. Ainsi, des CM

d'infliximab supérieures à 10 µg/ml [Lamb *et al.*, 2019] ou à 12,7 µg/ml [Van Rheenen *et al.*, 2021] en présence de fistules périanales ou d'autres phénotypes particuliers sont proposées par la Société britannique de gastroentérologie chez l'adulte et par et l'ECCO chez l'enfant, respectivement.

Védolizumab

Malgré certaines données émergentes indiquant que l'optimisation du traitement par le védolizumab sur la base du TDM pourrait être pertinente, l'Association canadienne de gastroentérologie estime que davantage de données seront nécessaires pour recommander cette pratique pour les thérapies n'appartenant pas à la classe des anti-TNF [Panaccione *et al.*, 2019]. D'après les experts de la Société britannique de gastroentérologie, il est approprié de mesurer les CM de védolizumab et les anticorps dirigés contre ce médicament à la fin de la période d'induction chez les patients ne répondant pas initialement à leur traitement ou chez ceux qui présentent une perte de réponse en cours de traitement [Lamb *et al.*, 2019]. Ils estiment toutefois qu'il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer une cible pour les CM de védolizumab. Leur mesure devrait donc être réalisée pour détecter la présence ou non de médicaments dans le sang et guider la prise en charge thérapeutique [Lamb *et al.*, 2019].

2.3.2.1.2 Conduite en cas de maladie sévère à l'instauration du traitement

Le GPC de la Société britannique de gastroentérologie indique que les patients recevant de l'infliximab et ne répondant pas adéquatement à une dose de 5 mg/kg dans les 3 à 5 jours suivant la première dose d'induction devraient recevoir un régime d'induction accéléré après avoir évalué le besoin d'une colectomie d'urgence [Lamb *et al.*, 2019]. Il y est également mentionné que cette pratique pourrait être particulièrement pertinente pour les patients ayant un taux d'albumine inférieur à 35 g/L. Enfin, il est souligné qu'il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer le recours à une dose de 10 mg/kg d'emblée comme thérapie de secours.

En résumé

- Il ressort de ces guides que l'augmentation des doses et l'ajustement des intervalles d'administration sont des pratiques largement recommandées en gastroentérologie pour les patients traités avec des anti-TNF, que ce soit pour le traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, tant chez l'adulte que chez l'enfant.
- Les GPC recensés recommandent de procéder à une telle intensification du traitement sur la base du suivi thérapeutique pharmacologique (TDM) réactif. Un nombre croissant d'entre eux commencent à privilégier le TDM proactif.

La force des recommandations des GPC répertoriés varie de faible à conditionnelle (à envisager dans certaines circonstances); seule l'une d'entre elles est forte. Le **niveau de preuve** appuyant ces recommandations a été évalué par leurs auteurs comme étant très faible à modéré.

2.3.2.2 Données issues de la littérature

2.3.2.2.1 Conduite en cas d'efficacité non optimale d'un agent biologique

Les recommandations présentées dans les différents guides de pratique clinique recensés sont basées sur des données dont le niveau de preuve a été évalué de très faible à modéré et la force des différentes recommandations varie de faible à forte en fonction des documents retenus (annexe E du document *Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques* [INESSS, 2022]).

Ces données portent essentiellement sur l'évaluation de l'efficacité du suivi thérapeutique pharmacologique par rapport à une augmentation empirique des doses en termes de capacité à rétablir une réponse biochimique, clinique ou histologique. Très peu de données recensées évaluent l'efficacité de l'intensification posologique des médicaments biologiques, que ce soit par l'augmentation empirique de la dose ou par l'augmentation de la fréquence d'administration, par rapport aux posologies standards. Il n'est pas anticipé que de telles études soient conduites dans l'avenir puisqu'il serait peu éthique de poursuivre un traitement à une dose non optimale chez des patients dont l'activité de la maladie peut mener à des dommages organiques irréversibles. C'est pourquoi la majorité des données disponibles proviennent d'études observationnelles.

Augmentation empirique des doses

Anti-TNF

Deux revues systématiques évaluant les bénéfices cliniques d'une augmentation empirique des doses ont été retenues. La revue systématique de Guberna et ses collaborateurs regroupe un total de 68 études avec un suivi médian de 12 mois. Elle montre que la proportion des patients atteints de MICI traités par les anti-TNF qui requièrent une augmentation des doses varie de façon extrêmement importante d'une étude à l'autre, allant de 2 % à 81 % selon les études [Guberna *et al.*, 2021]. Le besoin d'intensification concernerait 28 % des patients naïfs, c'est-à-dire ceux n'ayant jamais reçu de traitement biologique antérieurement, et 39 % des patients non naïfs. Ces résultats montrent que le besoin était significativement plus élevé chez les patients non naïfs ($p = 0,01$). Les taux de réponse et de rémission clinique atteints après l'optimisation des doses étaient de 63 % et 58 % respectivement chez les patients naïfs et de 58 % et 44 % chez les patients non naïfs. Les différences observées pour les taux de réponse et les taux de rémission entre les patients naïfs et non naïfs n'étaient pas significatives [Guberna *et al.*, 2021]. La revue systématique de Mattoo et ses collaborateurs évalue l'efficacité d'une augmentation des doses d'anti-TNF chez des patients atteints de la

maladie de Crohn [Mattoo *et al.*, 2021]. Ses résultats, qui portent sur un total de 68 études, montrent que les taux de réponse clinique (33 % à 100 %) et de rémission (15 % à 83 %) obtenus à la suite de l'intensification posologique sont généralement élevés bien qu'ils varient beaucoup d'une étude à l'autre [Mattoo *et al.*, 2021]. Ces deux revues corroborent les conclusions d'une autre revue systématique publiée antérieurement [Billioud *et al.*, 2011] et dont les résultats indiquent que l'augmentation des doses, tant chez les patients n'ayant pas répondu à leur traitement d'induction que chez ceux ayant expérimenté une perte de réponse au cours du traitement d'entretien, a permis de retrouver une réponse clinique dans 71,4 % des cas et d'atteindre une rémission clinique chez 39,9 % des patients.

Ces résultats indiquent donc que, de façon globale, l'augmentation empirique des doses est une stratégie qui s'avère efficace. Les revues systématiques considérées comportent toutefois un certain nombre de limites qui exigent d'interpréter leurs résultats avec prudence. Tout d'abord, elles incluent majoritairement des études de faible qualité méthodologique (études de cohorte, principalement rétrospectives). Par ailleurs, la comparabilité des résultats est difficile à apprécier en raison de la variabilité des stratégies d'intensification posologique employées ainsi que de l'hétérogénéité des paramètres utilisés, de leurs définitions et des situations cliniques diverses justifiant leur recours. Enfin, les résultats des revues portant sur les anti-TNF ne permettent pas d'évaluer l'efficacité individuelle de la stratégie pour chacune des molécules.

Védolizumab

Les résultats de la méta-analyse de Peyrin-Biroulet qui portent sur un total de 39 études montrent un taux d'incidence de perte de réponse au védolizumab de 47,9 par 100 patients-années parmi des patients atteints de la maladie de Crohn et de 39,9 par 100 patients-années chez les patients atteints de colite ulcéreuse [Peyrin-Biroulet *et al.*, 2019]. Selon cette revue systématique, les personnes dont la thérapie à base de védolizumab a été optimisée à la suite d'une perte de réponse ont retrouvé une réponse au védolizumab dans 53,8 % des cas (IC95 % : 21,8 à 82,9 %) [Peyrin-Biroulet *et al.*, 2019].

L'essai GEMINI LTS est une étude de prolongation, non incluse dans la précédente méta-analyse, et effectuée chez des patients ayant expérimenté une perte de réponse au traitement administré toutes les 8 semaines au cours de l'étude GEMINI-I, une détérioration de leur condition ou ayant eu besoin d'un traitement de secours. Ces participants ont reçu le védolizumab toutes les 4 semaines. Cette optimisation a permis à 41 % et 28 % d'entre eux de retrouver une réponse clinique et une rémission clinique contre 19 % et 6 % respectivement avant l'optimisation de la posologie [Loftus *et al.*, 2017]. Dans l'étude de prolongation de l'étude pivot GEMINI-II réalisée chez des patients atteints de la maladie de Crohn [Vermeire *et al.*, 2017], l'augmentation de la fréquence d'administration à des intervalles de 4 semaines chez les patients ayant expérimenté une perte de réponse au traitement au cours de l'étude primaire a également permis d'augmenter le taux de réponse. À la suite de l'intensification de la posologie, 47 % des participants présentaient une réponse clinique (contre 39 % avant l'intensification) et 32 % étaient en rémission clinique à la semaine 52 (contre 4 % avant l'intensification)

[Vermeire *et al.*, 2017]. Malgré les limites inhérentes à la nature observationnelle de ces études, les données laissent penser qu'elle permet de retrouver une réponse clinique et d'atteindre des taux de rémission variables, tout comme ceux observés après une intensification du traitement avec les anti-TNF.

En résumé

- Les revues systématiques et autres données répertoriées indiquent que l'intensification posologique selon une approche empirique permet d'atteindre une rémission clinique chez une proportion appréciable de patients, tant avec les anti-TNF qu'avec le védolizumab.

Les études incluses dans les revues systématiques sont essentiellement des études de cohorte, dont les résultats sont de nature observationnelle et donc empreints d'incertitude.

2.3.2.2.2 Intensification du traitement basée sur le TDM

La majorité des données de littérature recensées traitant de l'intensification de la posologie des médicaments biologiques proviennent d'études observationnelles, principalement rétrospectives, qui évaluent l'efficacité de la pratique du suivi thérapeutique pharmacologique. Ce dernier y est souvent comparé à une augmentation empirique des doses. Sa pratique est par ailleurs évaluée distinctement chez des patients ne répondant pas adéquatement à leur traitement (TDM réactif) ou chez les patients en rémission pour prévenir une perte de réponse et maximiser les bénéfices à long terme (TDM proactif).

Les conclusions des revues systématiques recensées n'ont pas permis de mettre en évidence une supériorité de la pratique du TDM réactif par rapport à une augmentation empirique des doses [Mattoo *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2020; Ricciuto *et al.*, 2018]. La qualité méthodologique globale des études incluses dans les méta-analyses est généralement faible en raison de leurs devis respectifs et de l'hétérogénéité importante quant au moment et à la façon de recourir aux stratégies d'optimisation du traitement et quant aux définitions des paramètres d'évaluation.

La pratique du TDM proactif, quant à elle, semble apporter des avantages que l'augmentation empirique des doses ne fournit pas, bien que des données additionnelles soient nécessaires pour le confirmer. Selon une revue systématique récente, le TDM proactif, qui consiste à mesurer les CM et à titrer les anticorps anti-médicaments chez des patients répondant adéquatement à leur traitement, s'est révélé supérieur au TDM réactif pour maintenir la rémission, avec un taux d'échec de 14,2 % (26/183) par rapport à 64,7 % (119/184) chez les patients dont le traitement a été ajusté selon le TDM réactif (RR : 0,22; IC95 % 0,15 à 0,32) [Shah *et al.*, 2020]. Les résultats d'autres revues systématiques récentes semblent également indiquer que l'intensification précoce de la

thérapie basée sur la normalisation de biomarqueurs semble associée à une amélioration des bénéfices à long terme [Guberna *et al.*, 2021; Mattoo *et al.*, 2021]. Les conclusions d'une autre revue systématique avec méta-analyse sont toutefois plus mitigées [Ricciuto *et al.*, 2018]. Ses résultats indiquent que ni le TDM réactif ni le TDM proactif ne sont associés à un taux de rémission clinique supérieur par rapport à une augmentation empirique des doses. Toutefois, le TDM proactif semble associé à un meilleur maintien de l'efficacité du traitement dans le temps et à un taux de récurrence moindre. Aucune tendance favorisant l'une ou l'autre des stratégies n'a été mise en évidence en ce qui a trait aux bénéfices endoscopiques et chirurgicaux [Ricciuto *et al.*, 2018]. Les résultats d'une étude contrôlée à répartition aléatoire réalisée chez 411 patients adultes recevant de l'infliximab pour le traitement de maladies inflammatoires rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique), intestinales (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) ou du psoriasis en plaques ont été publiés plus récemment que les revues systématiques présentées précédemment [Syversen *et al.*, 2021]. Les participants à l'étude ont été répartis aléatoirement pour recevoir une prise en charge selon le TDM avec des doses et des intervalles d'administration basés sur la mesure programmée des CM d'infliximab et des anticorps dirigés contre l'infliximab (n = 207) ou une prise en charge standard n'impliquant pas de mesure des CM ni de titration d'anticorps (n = 204). Le paramètre principal évalué est la rémission clinique à la semaine 30. Une proportion de 50,5 % des patients dont les doses ont été optimisées selon le TDM proactif était en rémission clinique à la semaine 30 contre 53 % dans le groupe ayant eu une prise en charge standard (p = 0,78). Le TDM proactif n'est pas associé à un taux de rémission accru chez les participants recevant de l'infliximab pour le traitement de diverses pathologies inflammatoires chroniques [Syversen *et al.*, 2021].

Les constats émergeant de l'analyse des divers devis permettent de conclure que les circonstances cliniques et la façon de recourir au TDM semblent avoir une influence sur les bénéfices procurés par la pratique. En effet, en plus de leur hétérogénéité importante, ces études ne tiennent pas nécessairement compte de tous les facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité du traitement, et donc le besoin d'optimisation du traitement. Parmi eux se trouvent notamment le poids corporel, le sexe, l'ethnicité, la surface corporelle, le taux d'albumine, certains facteurs génétiques, les niveaux d'activité inflammatoire et la sévérité de la maladie.

En résumé

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir clairement la supériorité clinique de l'optimisation selon le TDM par rapport à une approche empirique. Toutefois, certains avantages concernant les bénéfices cliniques à long terme et une certaine efficacité sont associés au TDM.

Les études incluses dans les revues systématiques sont essentiellement des études de cohorte, dont les résultats sont de nature observationnelle et donc empreints d'incertitude.

2.3.2.2.3 Conduite en cas de maladie sévère à l'instauration du traitement

Des études ont évalué l'efficacité d'une intensification du traitement d'induction d'infliximab chez les patients présentant une maladie inflammatoire sévère de l'intestin. Leurs analyses présentent toutefois des résultats conflictuels. Par ailleurs, puisqu'elles sont de nature rétrospective, la qualité méthodologique de ces études est jugée trop faible pour permettre de conclure à l'efficacité d'une telle pratique. Aucune étude n'a été répertoriée à cet égard pour l'adalimumab ou le védolizumab.

Nalagatla et ses collaborateurs ont effectué en 2019 une étude multicentrique ainsi qu'une méta-analyse des données publiées comparant un régime accéléré d'infliximab avec un régime standard. Selon les auteurs, aucune association entre le traitement d'induction accéléré par l'infliximab (doses supérieures à 5 mg/kg administrées à des intervalles rapprochés) et des taux plus faibles de colectomie chez les patients atteints de colite ulcéreuse aiguë sévère par rapport au traitement d'induction standard n'a été établie, et ce, à tous les points dans le temps jusqu'à 24 mois [Nalagatla *et al.*, 2019]. Toutefois, dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un traitement d'induction accéléré, un nombre plus faible de colectomies a été observé chez ceux ayant reçu une dose initiale de 10 mg/kg plutôt qu'une dose de 5 mg/kg suivie de doses supérieures ou égales à 5 mg/kg administrées à des intervalles rapprochés [Nalagatla *et al.*, 2019]. Une revue systématique avec méta-analyse évaluant les impacts cliniques d'un traitement de secours avec l'infliximab à des doses standards par rapport à une thérapie intensive chez des patients atteints de colite ulcéreuse aiguë sévère réfractaire aux corticostéroïdes a été répertoriée [Choy *et al.*, 2019]. Le paramètre principal évalué dans cette revue était la survie sans colectomie à 3 mois. À 3 mois, l'intensification de la thérapie d'infliximab effectuée par l'administration de hautes doses ou par des stratégies accélérées ne se différenciait pas de la thérapie d'induction standard (RC: 0,7 [IC95 % : 0,39 à 21,27; p = 0,24], et ce, malgré le recours à ces stratégies chez des patients avec des taux élevés de protéine C réactive et des niveaux faibles d'albumine. La survie globale sans colectomie à 12 mois était de 79,7 % (IC95 % 75,48 % à 83,6 %) chez les patients ayant reçu un régime intensif contre 69,8 % (IC95 % 65,7 % à 73,7 %) dans le groupe ayant reçu la posologie d'induction standard [Choy *et al.*, 2019].

Pour la colite ulcéreuse, des essais prospectifs à répartition aléatoire sont nécessaires afin de déterminer si l'intensification d'un traitement d'induction se traduit par des effets bénéfiques pour le patient en termes de besoins de colectomie et de probabilité de rémission. Par ailleurs, de tels essais devraient permettre de s'assurer d'un profil d'innocuité acceptable puisque le degré d'immunosuppression de même que le risque de malignité, d'hépatotoxicité et d'immunogénicité demeurent difficiles à prédire.

En résumé

- Il n'est pas possible de déterminer clairement si le recours à un traitement d'induction accéléré d'infliximab chez les patients présentant une colite ulcéreuse sévère se traduit par une amélioration des bénéfices cliniques puisque les résultats des deux revues systématiques répertoriées ne sont pas concluants.
- Aucune revue systématique ni étude portant sur l'intensification d'un traitement d'induction chez des patients atteints d'une maladie de Crohn sévère n'a été répertoriée.

Les études incluses dans les revues systématiques sont essentiellement des études de cohorte, dont les résultats sont de nature observationnelle et donc empreints d'incertitude.

2.3.2.3 Données issues d'études observationnelles

La majorité des publications répertoriées lors de la recherche documentaire rapportent la fréquence importante d'intensification de la posologie des médicaments biologiques en gastroentérologie et étudient les facteurs favorisant ce besoin. La fréquence de l'intensification décrite est très variable, mais oscille entre 30 % et 50 % selon la molécule, la maladie et les traitements antérieurs reçus [Guberna *et al.*, 2021; Qiu *et al.*, 2017; Billioud *et al.*, 2011].

Cette fréquence d'intensification s'explique par les facteurs pouvant influencer la réponse clinique aux traitements biologiques. La présence d'anticorps [Strik *et al.*, 2017; Moore *et al.*, 2016; Thomas *et al.*, 2015; Paul *et al.*, 2014] et les concentrations sériques du médicament [Brandse *et al.*, 2017; Moore *et al.*, 2016; Frederiksen *et al.*, 2014; Mazor *et al.*, 2014; Steenholdt *et al.*, 2014; Nanda *et al.*, 2013; Chaparro *et al.*, 2012] sont les facteurs les plus fréquemment documentés et sur lesquels reposent les recommandations des guides de pratique clinique en faveur de l'intensification du traitement par un agent biologique. Les valeurs seuils ciblées en pratique reposent sur des données rétrospectives indiquant une probabilité accrue de réponse clinique au-delà de certains niveaux de concentrations sériques [Chaparro *et al.*, 2015, Reinisch *et al.*, 2015; Warman *et al.*, 2015; Adedokun *et al.*, 2014; Roblin *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2014; Bortlik *et al.*, 2013; Ward *et al.*, 2013].

Plusieurs autres facteurs influençant l'efficacité des traitements, et donc le besoin d'optimisation de la thérapie, ont été explorés. Parmi ceux susceptibles d'influencer l'absorption et la distribution des anticorps monoclonaux, notons le poids corporel [Bauman *et al.*, 2020; Hemperly et Vande Casteele, 2018; Rosario *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2015], le sexe [Dreesen *et al.*, 2020; Fasanmade *et al.*, 2009; Ternant *et al.*, 2008] ainsi que l'ethnicité et la surface corporelle [Wade *et al.*, 2015]. Par ailleurs, l'élimination des anticorps monoclonaux est étroitement liée au niveau d'activité inflammatoire et à la sévérité de la maladie. Ainsi, des niveaux élevés de protéine C réactive ont été associés

à une clairance accrue des agents biologiques [Wade *et al.*, 2015] et à des concentrations sériques faibles [Lamb *et al.*, 2019]. Le niveau d'albumine influence également l'élimination des anticorps monoclonaux [Lamb *et al.*, 2019; Rosario *et al.*, 2015; Fasanmade *et al.*, 2010]. Enfin, des facteurs génétiques influencent vraisemblablement la réponse au traitement [Sazonovs *et al.*, 2020].

En bref

- La non-réponse au traitement et la perte de réponse avec les médicaments biologiques sont relativement fréquentes en gastroentérologie. Elles concernent environ un tiers des patients lors du traitement d'induction et jusqu'à 50 % au cours du traitement d'entretien.
- Les revues systématiques répertoriées et autres données indiquent que l'intensification posologique selon une approche empirique permet d'atteindre une rémission clinique chez une proportion appréciable de patients.
- Les données jusqu'ici disponibles ne permettent toutefois pas d'établir clairement la supériorité clinique de l'optimisation selon le TDM par rapport à une approche empirique. Toutefois, certains avantages concernant les bénéfices cliniques à long terme et une certaine efficacité sont associés au TDM.
- La majorité des GPC répertoriés recommandent de procéder à une intensification du traitement en cas de réponse sous optimale ou de perte de réponse à l'agent biologique, et de procéder à cette dernière sur la base des résultats du TDM. Il n'est pas possible d'établir clairement si le recours à un traitement d'induction accéléré chez les patients présentant une maladie sévère se traduit par une amélioration des bénéfices cliniques. Les résultats des études incluses dans les revues systématiques répertoriées ne permettent pas de répondre à cette question de recherche. Aucun GPC ne recommande cette pratique.

2.3.3 Savoirs expérientiels concernant l'intensification posologique des médicaments biologiques

2.3.3.1 Communications reçues

Dans une communication envoyée à l'INESSS, l'Association des gastroentérologues du Québec (AGEQ) souligne l'importance de pouvoir optimiser les doses et les intervalles d'administration en fonction de la sévérité de la maladie et en fonction du dosage sanguin des médicaments afin de minimiser les pertes de réponse au traitement. L'AGEQ ajoute que, dans un contexte où le nombre d'options thérapeutiques en

gastroentérologie est restreint et où les patients sont jeunes, une perte de contrôle de la maladie peut conduire à des impacts significatifs à long terme. Cet impact peut se traduire par un fardeau de morbidité très important chez une population jeune et active, lequel peut être marqué par des hospitalisations et des chirurgies.

Des lettres reçues de la part de certains gastroentérologues il ressort que des modifications de doses devraient être permises lors d'une réponse sous-optimale ou d'une perte de réponse en se basant sur les résultats des dosages sériques des médicaments. De plus, ces gastroentérologues indiquent que le recours à des doses élevées d'infliximab devrait être permis d'emblée pour des patients souffrant d'une colite aiguë sévère malgré les données de littérature limitées pour appuyer cet usage. Par ailleurs, ils soulignent que la mesure des concentrations sériques en médicaments réalisée de façon proactive n'est pas systématique, mais que cette pratique est de plus en plus recommandée afin d'éviter les rechutes. Enfin, dans l'éventualité où les indications reconnues aux fins de paiement seraient modifiées, les cliniciens recommandent d'éviter de demander des scores à des questionnaires qui ne sont pas administrés en pratique courante (CDAI, Score Mayo autre que le score endoscopique).

2.3.3.2 Consultation d'experts

La consultation d'experts réalisée par l'INESSS a permis de mieux saisir les circonstances cliniques et la fréquence du recours à des stratégies d'intensification du traitement chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au Québec. Les experts rapportent avoir recours à de telles optimisations principalement lorsque la maladie demeure active, en dépit du traitement d'entretien en cours. L'activité inflammatoire est objectivée par la mesure de la protéine C réactive (CRP, de l'anglais *C reactive protein*) et de la calprotectine fécale associée ou non à la réalisation d'une colonoscopie pour mettre en évidence la présence éventuelle d'érosions de la muqueuse intestinale. Dans la pratique, chez les patients traités par des anti-TNF (adalimumab ou infliximab), lorsque les résultats de ces tests révèlent une maladie active, les cliniciens effectuent un dosage des concentrations sériques de fin de dose ainsi que des anticorps dirigés contre les médicaments. En l'absence d'un titre élevé d'anticorps dirigés contre le médicament ou de faibles concentrations thérapeutiques d'agent biologique (10 à 20 % des cas environ), la dose du médicament ou la fréquence d'administration est augmentée de façon à atteindre des concentrations sériques cibles compatibles avec l'atteinte d'une rémission clinique et histologique.

Les experts ajoutent que, dans certaines circonstances, le traitement est amorcé d'emblée à une dose élevée en raison de la sévérité de la présentation de la maladie, notamment en cas de maladie fistulisante, de colite ulcéreuse sévère ou chez des patients dont le taux d'albumine est faible. L'utilisation de doses plus élevées au cours du traitement d'induction a pour objectif d'enrayer l'activité inflammatoire au plus tôt afin d'éviter certaines complications invalidantes impliquant la mobilisation de nombreuses ressources du système de santé. Les cliniciens rapportent qu'ils réalisent d'emblée chez ces patients une mesure des concentrations sériques des médicaments et des anticorps dirigés contre ces derniers à la fin de la période d'induction, et ce, quelle que soit la

réponse au traitement. Cette pratique a pour objectif de maximiser les chances de rémission et, surtout, de réduire les risques de complications. Chez les patients avec une présentation sévère, les concentrations cibles d'infliximab sont généralement de l'ordre de 10 µg/ml, pouvant même parfois atteindre 20 µg/ml en cas de maladie fistulisante.

Selon les experts consultés, une proportion importante, soit de l'ordre de 50 % à 60 %, des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse vont voir leur traitement optimisé; cette proportion serait de l'ordre de 80 % en pédiatrie. Cela s'explique notamment par le nombre limité d'options thérapeutiques pour les stades modérés à sévères de ces maladies et par la probabilité accrue de perte de réponse au traitement lors de la première année de traitement en gastroentérologie. L'optimisation des doses conduit à l'atteinte d'une rémission de la maladie chez environ les deux tiers des patients (60 à 70 %); parmi eux, 10 à 15 % peuvent expérimenter à nouveau une perte de réponse malgré l'intensification du traitement. Chez une proportion de 20 à 30 % des patients, l'optimisation de la posologie ne permet pas d'accroître adéquatement les concentrations sériques de médicaments et d'atteindre une rémission; ces échecs pharmacocinétiques requièrent un changement de molécule. Le délai de suivi dépend du niveau d'activité de la maladie, mais le premier suivi pour évaluer l'efficacité de l'optimisation du traitement est réalisé au cours des 12 semaines qui suivent l'augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration. Chez les patients qui atteignent une rémission clinique, voire histologique soutenue dans le temps, un retour à la dose usuelle de traitement peut être tenté. Une faible proportion des patients, estimée à environ 10 %, nécessite toutefois un maintien de la dose optimisée à long terme.

2.3.3.2.1 Adalimumab

Selon les experts consultés, il arrive très fréquemment que les patients sous adalimumab aient besoin d'une augmentation de la fréquence d'administration, et ce, à raison de 40 mg par semaine à la suite d'une réponse sous-optimale ou d'une perte de réponse. Cette intensification posologique est actuellement remboursable pour les patients atteints de colite ulcéreuse puisqu'aucune dose maximale n'est spécifiée dans l'indication aux fins de remboursement. L'optimisation n'est toutefois permise qu'après 12 semaines chez les patients atteints de la maladie de Crohn, un délai qui peut s'avérer délétère pour les patients dont les symptômes sont sévères lors de l'instauration du traitement et entraîner le recours à d'autres agents anti-inflammatoires (corticostéroïdes, immunosuppresseurs) en attendant l'écoulement de ce délai de 12 semaines. Enfin, selon les cliniciens, chez une proportion plus faible de patients (5 %), des doses transitoires de 80 mg par semaine d'adalimumab peuvent être administrées pour contrôler l'activité de la maladie; un retour à une dose moindre est généralement possible après quelques mois.

La mesure des concentrations sériques et des anticorps n'est pas systématiquement demandée chez les patients traités avec l'adalimumab. L'augmentation des doses se fait donc majoritairement de façon empirique sur la base des signes cliniques et de l'objectivation d'une activité inflammatoire chez les patients présentant une perte de réponse ou dont la réponse n'est pas adéquate avec le traitement prescrit.

2.3.3.2.2 Infliximab

Les experts rapportent qu'il arrive fréquemment que les patients sous infliximab aient besoin d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration, pouvant aller jusqu'à concurrence de 10 mg/kg toutes les 4 semaines, conformément à la monographie de produit. Cette intensification posologique est actuellement remboursable tant pour les patients souffrant de colite ulcéreuse que pour ceux atteints de la maladie de Crohn puisqu'aucune dose maximale n'est spécifiée dans les indications aux fins de remboursement pour le traitement d'entretien. Toutefois, dans la pratique, chez une proportion moindre de patients dont la maladie est sévère (colite ulcéreuse sévère, maladie fistulisante, faible taux d'albumine), des doses d'induction supérieures à 5 mg/kg sont nécessaires. Les indications de paiement actuelles ne permettent pas de telles intensifications; les cliniciens soulignent par ailleurs que les délais habituels d'autorisation par la RAMQ dans ces situations représentent actuellement un enjeu supplémentaire.

Chez la majorité des patients adultes atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, des concentrations cibles d'infliximab comprises entre 3 et 7 µg/ml sont généralement visées par les cliniciens. La cible est souvent plus élevée chez les enfants de moins de 10 ans (10 µg/ml), alors qu'un seuil de 5 µg/ml est généralement suffisant chez les patients pédiatriques plus âgés. La dose d'infliximab est ainsi susceptible d'être augmentée chez cette population jusqu'à la dose maximale de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, et ce, en une à deux étapes. Selon les cliniciens, la dose moyenne d'infliximab chez l'adulte est de l'ordre de 6 mg/kg, alors qu'elle est comprise entre 7 et 9 mg/kg en pédiatrie

2.3.3.2.3 Védolizumab

Les experts mentionnent qu'il arrive que des patients sous védolizumab aient besoin d'une optimisation posologique à raison de 300 mg toutes les 4 semaines lorsque le contrôle de la maladie est inadéquat ou qu'une perte de réponse survient en cours de traitement. L'indication reconnue aux fins de paiement ne permet actuellement pas une telle intensification.

2.3.3.2.4 Programmes de soutien aux patients

Les experts soulignent les limites importantes actuellement imposées par les indications de remboursement et sont d'avis qu'elles représentent un frein à la prise en charge optimale de certains patients. Lorsqu'une demande de remboursement est déclinée par la RAMQ, les prescripteurs se tournent généralement vers les programmes de soutien des fabricants. Ainsi, après un refus de remboursement de la part de la RAMQ, les programmes de soutien aux patients permettent parfois de prendre en charge l'intégralité du traitement prescrit d'emblée à une posologie supérieure à celle usuelle, et ce, en raison de la sévérité de la maladie. Il peut s'agir d'adalimumab à raison de 40 mg par semaine d'emblée après le traitement d'induction, de doses d'induction d'infliximab supérieures à 5 mg/kg ou de védolizumab administré toutes les 4 semaines.

Selon les experts, la majorité des cas d'optimisation ont lieu en cours de traitement, après avoir utilisé les doses recommandées d'agents biologiques. Ainsi, en cas de réponse insuffisante à un agent biologique ou de perte d'efficacité en cours de traitement, le programme de soutien aux patients fournit les doses additionnelles permettant de procéder à l'intensification du traitement. Il peut s'agir d'une intensification du traitement à base de védolizumab à raison d'une dose de 300 mg toutes les 4 semaines ou d'une réinduction lorsque la RAMQ refuse la demande d'intensification. En ce qui concerne l'adalimumab, un nombre limité de patients est susceptible de recevoir des doses de 80 mg par semaine de façon transitoire afin de retrouver le contrôle de la maladie. Ces doses additionnelles sont fournies par les programmes de soutien.

Les cliniciens rapportent aussi que, dans certains cas, des doses additionnelles sont fournies par les programmes de soutien aux patients pour pallier des situations ne pouvant être résolues par l'intermédiaire de la RAMQ, et ce, en raison des délais de traitement des demandes ou des refus répétés obtenus antérieurement. Les programmes permettent de répondre à des problématiques cliniques de façon à la fois plus flexible et plus rapide. C'est notamment le cas lorsqu'un patient hospitalisé doit recevoir une dose une semaine après avoir reçu son congé de l'hôpital; même en étant proactifs, les cliniciens ne parviennent pas à obtenir une autorisation de la RAMQ assez rapidement pour que le patient puisse recevoir sa première dose telle que prescrite.

2.3.4 Information additionnelle

Il convient de noter qu'il n'est pas anticipé que des études contrôlées à répartition aléatoire évaluant l'efficacité de l'intensification posologique des médicaments biologiques par rapport aux posologies standards soient réalisées dans l'avenir. En effet, il serait peu éthique de poursuivre un traitement à une dose non optimale chez des patients dont l'activité de la maladie peut conduire à des dommages organiques irréversibles. Dans ce contexte, les données observationnelles indiquant que l'intensification posologique permet de rétablir une réponse clinique chez près de la moitié des patients sont les données les plus robustes actuellement disponibles. Elles le sont d'autant plus qu'elles sont corroborées par la pratique médicale québécoise ainsi que par les données observationnelles rapportant la fréquence importante de cette pratique.

Par ailleurs, le retrait éventuel de doses maximales des indications de remboursement n'augmenterait vraisemblablement pas le risque d'usage inapproprié des médicaments. Les indications couvrant les circonstances cliniques susceptibles de conduire à une augmentation importante des doses utilisées ne spécifient actuellement pas de doses maximales (traitement d'entretien de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse à base d'infliximab, traitement de la colite ulcéreuse à base d'adalimumab). De plus, les cliniciens sont très sensibles au coût important de ces médicaments et les patients sont généralement réticents à augmenter leur dose ou à s'administrer leur médicament plus souvent.

2.3.5 Synthèse et mise en perspective

Circonstances cliniques justifiant l'intensification posologique

- L'intensification posologique des médicaments biologiques est une pratique courante en gastroentérologie. Elle concerne près de 50 % des adultes et jusqu'à 80 % des enfants. Elle est fréquente dès la première année de traitement.
- La décision d'intensifier la posologie des médicaments repose sur la présence de symptômes cliniques et les résultats de tests objectifs révélant la persistance ou la réémergence d'une activité inflammatoire. Chez les patients sous infliximab, la mesure des concentrations sériques de fin de dose et des éventuels anticorps dirigés contre le médicament (TDM) est également réalisée. Le recours au TDM pour l'adalimumab et le védolizumab est moins courant. Cette conduite est appuyée par la majorité des GPC répertoriés.
- Dans certaines situations cliniques (maladie fistulante, colite ulcéreuse sévère, taux d'albumine faible), les doses optimisées sont prescrites d'emblée pour enrayer l'inflammation et prévenir les complications. Cette conduite n'est appuyée par aucun des GPC répertoriés. Dans ces circonstances, les concentrations sériques et les anticorps dirigés contre le médicament sont mesurés dès la fin du traitement d'induction, quelle que soit la réponse clinique initiale, afin de cibler d'emblée des concentrations sériques augmentant la probabilité de rémission soutenue (TDM proactif); le TDM proactif est appuyé par quelques GPC.
- La pratique québécoise décrite par les cliniciens consultés corrobore les données observationnelles rapportées dans la littérature.

Bénéfices associés à l'intensification posologique

- La plupart des données disponibles dans la littérature comparent les stratégies d'intensification posologique entre elles; ces dernières ne permettent pas de conclure formellement à la supériorité clinique du TDM par rapport à une approche empirique. Le TDM semble toutefois plus efficace en permettant de modifier précocement des traitements dont l'efficacité ne s'améliorerait pas en intensifiant leur posologie.
- Les résultats des rares études évaluant l'efficacité d'une intensification posologique chez des patients dont la réponse au traitement est inadéquate semblent indiquer que cette conduite permet d'atteindre une rémission clinique chez une proportion variable mais appréciable de patients. Les résultats de méta-analyses récentes rapportent l'atteinte d'une rémission clinique chez 50 % à 60 % des patients dont la posologie a été intensifiée.

- De l'avis des experts consultés, la rémission est atteinte chez environ 60 % à 70 % des patients dont la posologie est intensifiée, corroborant ainsi la littérature répertoriée. Lorsque la rémission perdure, un retour à la posologie usuelle est souvent possible, bien qu'une proportion de patients poursuive le traitement avec les doses optimisées à long terme (environ 10 %).

Contraintes imposées par les indications actuelles de remboursement

Les indications de paiement actuelles permettent de répondre aux besoins d'intensification thérapeutique les plus fréquents décrits par les cliniciens. En effet, aucune dose maximale n'est spécifiée pour le traitement d'entretien de la maladie de Crohn avec l'infliximab ni pour le traitement d'induction et d'entretien de la colite ulcéreuse, et ce, tant pour l'adalimumab que l'infliximab.

La comparaison de la pratique clinique québécoise et des indications de paiement des différents médicaments biologiques employés en gastroentérologie révèle trois contraintes que pallieraient jusqu'ici les programmes de soutien aux patients.

Chez les patients présentant une maladie de Crohn sévère, l'indication de remboursement ne permet pas d'amorcer le traitement à des doses supérieures à 5 mg/kg pour l'infliximab. Les délais de traitement des demandes de médicament d'exception ne permettent pas non plus d'administrer la dose suivant le congé de l'hôpital au moment opportun.

- Ces situations concernent une proportion moindre de patients.
- Il n'existe pas de données soutenant cette pratique. Les devis des études ne sont toutefois pas appropriés pour répondre à la question d'intérêt, à savoir si l'administration d'emblée de hautes doses d'infliximab permet d'enrayer les niveaux d'inflammation élevés pour limiter les complications à long terme chez des patients dont la maladie est sévère lors de l'instauration du traitement.
- Il convient de souligner que la contrainte concerne uniquement les trois premières doses d'induction du traitement de la maladie de Crohn. En effet, aucune dose maximale n'est spécifiée pour le traitement d'entretien administré à long terme ni pour le traitement (d'induction et d'entretien) de la colite ulcéreuse.
- Aucun GPC n'appuie cette pratique.

Chez les patients présentant une maladie de Crohn sévère, l'indication de remboursement ne permet pas d'amorcer le traitement d'entretien à une posologie d'adalimumab supérieure à 40 mg toutes les deux semaines. Le critère ne permet pas non plus de répondre aux besoins des rares patients nécessitant jusqu'à 80 mg par semaine de façon transitoire.

- Ces situations concernent une proportion moindre de patients.

- Il n'existe pas de données soutenant l'efficacité d'une telle pratique. L'étude pivot ayant conduit à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de la maladie de Crohn a comparé l'efficacité des deux posologies sans révéler de différence significative. Les études évaluées pour le traitement de la colite ulcéreuse, pour laquelle aucune dose maximale n'est spécifiée, présentaient des conclusions semblables.
- Aucun GPC n'appuie cette pratique.
- Il convient de souligner que la contrainte concerne 10 semaines de traitement, donc jusqu'à un maximum de 5 doses additionnelles, puisqu'une augmentation de la posologie est permise après 12 semaines.

Chez les patients recevant du védolizumab, l'indication de remboursement ne permet pas d'augmenter la fréquence d'administration du médicament de façon à l'administrer toutes les 4 semaines ou de procéder à une réinduction.

- Une telle situation concerne une proportion moindre de patients.
- Il existe peu de données soutenant l'efficacité de telles pratiques. Les résultats de la phase de prolongation à devis ouvert de l'étude pivot indiquent que l'administration toutes les 4 semaines chez les patients qui ne présentaient pas de réponse adéquate avec la posologie usuelle procure une amélioration de la réponse clinique chez une proportion appréciable de patients. L'efficacité de procéder à une réinduction par le védolizumab n'est pas documentée.

Aucun GPC n'appuie cette pratique.

2.3.6 Tableau résumé

Le tableau de résumé ci-dessous présente les médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre à certains besoins cliniques. Le nombre de guides de pratique clinique répertoriés appuyant la pratique définie dans la colonne du besoin non comblé est précisé. Par ailleurs, les études ayant évalué l'efficacité de cette pratique et la direction de leurs résultats sont également présentées.

Médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre aux besoins cliniques exprimés par les cliniciens consultés				
Médicament (indication)	Besoin non comblé	GPC à l'appui	Données à l'appui	Direction de l'effet
Adalimumab (maladie de Crohn)	Permettre d'amorcer le traitement d'entretien à une posologie supérieure à 40 mg toutes les deux semaines en cas de maladie sévère	0	s.o.	s.o.
Infliximab (maladie de Crohn)	Permettre d'amorcer le traitement d'induction à une posologie supérieure à 5 mg/kg en cas de maladie sévère	0	s.o.	s.o.
Védolizumab (maladie de Crohn)	Permettre l'administration toutes les 4 semaines	1	Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> , 2019	↑
			Vermeire <i>et al.</i> , 2017	↑
Védolizumab (colite ulcéreuse)	Permettre l'administration toutes les 4 semaines	1	Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> , 2019	↑
			Loftus <i>et al.</i> , 2017	↑
↑ : amélioration de l'efficacité à la suite de l'intensification posologique; φ : bénéfices incertains, manque de cohérence des résultats; † : efficacité et innocuité similaires pour les posologies étudiées; s.o. : sans objet.				

2.4 Dermatologie

Selon l'Association canadienne de dermatologie, 1 million de Canadiens et 125 millions de personnes dans le monde souffrent de psoriasis². Le psoriasis en plaques représente la forme la plus courante de la maladie; il touche environ 90 % des patients. Jusqu'à 30 % des personnes atteintes de psoriasis souffrent également d'arthrite. Le psoriasis peut accroître le risque d'autres maladies systémiques, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, le diabète, le cancer et les maladies du foie. Les traitements reconnus du psoriasis modéré à grave incluent la photothérapie et des traitements systémiques (méthotrexate, cyclosporine, apremilast ou des médicaments biologiques).

La dermatite atopique est une maladie chronique et récurrente de la peau ayant un large spectre de manifestations et de sévérité et qui affecte un grand nombre d'individus dans le monde. La pathophysiologie de la dermatite atopique est caractérisée par des altérations d'ordre immunologique ainsi que par une dysfonction de la barrière naturelle de la peau causée par des facteurs environnementaux et génétiques [Patrizi *et al.*, 2021]. Les traitements visent donc à la fois à restaurer la barrière naturelle de la peau et à réguler la réponse immunitaire anormale. Les traitements reconnus incluent notamment des agents émollients, des corticostéroïdes topiques ou systémiques, la photothérapie, des inhibiteurs topiques de la calcineurine et le dupilumab.

² Source : Association canadienne de dermatologie. Psoriasis [site Web]. Disponible à : <https://dermatology.ca/fr/patients-et-grand-public/peau/psoriasis/>.

2.4.1 Mise en contexte

Actuellement, au Québec, huit agents biologiques sont remboursés pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, soit trois agents de la classe des anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab), trois agents ciblant la voie de l'interleukine-17 (brodalumab, ixékizumab, sécukinumab), un agent ciblant l'interleukine-23 (risankizumab) et un ciblant les interleukines-12 et -23 (ustékinumab). Le guselkumab, autre médicament ciblant l'interleukine-23, a fait l'objet d'une recommandation conditionnelle pour le traitement du psoriasis en plaques en mars 2020, pour laquelle le ministre a décidé de surseoir à sa décision [INESSS, 2020b]. Le dupilumab, qui cible la voie commune des interleukines-4 et -13, est le seul médicament biologique actuellement remboursé au Québec pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, et ce, chez l'adulte ainsi que chez l'enfant de douze ans ou plus [RAMQ, 2021].

2.4.1.1 Adalimumab

2.4.1.1.1 Posologies approuvées par Santé Canada

L'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}) est approuvé au Canada pour le traitement du psoriasis en plaques à raison d'une dose initiale de 80 mg suivie de 40 mg toutes les 2 semaines [AbbVie, 2021a; Amgen Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2021; Sandoz Canada, 2021b; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020].

2.4.1.1.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

L'indication reconnue aux fins de remboursement de l'adalimumab pour le traitement du psoriasis en plaques autorise le paiement d'une dose d'induction de 80 mg, suivie d'un traitement d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines [RAMQ, 2021]. Les indications de remboursement de l'adalimumab en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique pour le traitement du psoriasis autorisent la même posologie [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Ainsi, les posologies autorisées par toutes les provinces considérées sont conformes à celles des monographies de produit [AbbVie, 2021a; Amgen Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2021; Sandoz Canada, 2021b; BGP Pharma, 2020; Fresenius Kabi Canada, 2020].

2.4.1.2 Étanercept

2.4.1.2.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée pour l'étanercept (Enbrel^{MC}, Erelzi^{MC}, Brenzys^{MC}) pour le traitement du psoriasis en plaques est de 50 mg deux fois par semaine (à trois ou quatre jours d'écart) pendant trois mois suivis d'une dose d'entretien de 50 mg par semaine. Les monographies mentionnent qu'une dose d'entretien de 50 mg administrée deux fois par semaine s'est également révélée efficace [Amgen Canada, 2021b; Sandoz Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2020a].

2.4.1.2.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Au Québec, l'indication reconnue aux fins de remboursement de l'étanercept pour le traitement du psoriasis en plaques autorise le paiement d'une dose hebdomadaire maximale de 100 mg [RAMQ, 2021]. L'indication de remboursement de l'étanercept en Colombie-Britannique pour cette maladie autorise la même posologie, alors qu'en Ontario et en Alberta, la dose d'entretien maximale est de 50 mg par semaine [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Ainsi, les posologies autorisées au Québec et en Colombie-Britannique sont conformes à celles des monographies de produit alors que celles en Ontario et en Alberta sont plus restrictives.

2.4.1.3 Infliximab

2.4.1.3.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée pour l'infliximab (Remicade^{MC}, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}, Avsola^{MC}) dans le traitement du psoriasis en plaques est de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Les monographies de produit spécifient que, si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante à la semaine 14, le traitement devrait être cessé.

2.4.1.3.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Selon les critères de remboursement actuels au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique, l'usage d'infliximab pour le traitement du psoriasis en plaques est autorisé à raison d'une dose maximale de 5 mg/kg administrée aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Les indications aux fins de paiement de toutes les provinces considérées sont donc conformes aux monographies de produit.

2.4.1.4 Brodalumab

2.4.1.4.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée par Santé Canada pour le brodalumab (Siliq^{MC}) est de 210 mg aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les 2 semaines par la suite. Sa monographie précise par ailleurs d'envisager l'abandon du traitement si la réponse n'est pas adéquate après 12 à 16 semaines.

2.4.1.4.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

L'usage du brodalumab pour le traitement du psoriasis en plaques est actuellement autorisé au Québec et en Ontario conformément à la monographie de produit, à raison d'une dose de 210 mg administrée par injection sous-cutanée aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les 2 semaines par la suite [Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ,

2021]. Le brodalumab n'est pas remboursé actuellement en Alberta et en Colombie-Britannique pour cette indication [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021].

2.4.1.5 Ixékizumab

2.4.1.5.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie approuvée par Santé Canada pour l'ixékizumab (Taltz^{MC}) pour le traitement du psoriasis en plaques est de 160 mg à la semaine 0, 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12, puis 80 mg toutes les 4 semaines [Eli Lilly Canada, 2021].

2.4.1.5.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères de remboursement actuels au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique autorisent l'usage de l'ixékizumab pour le traitement du psoriasis en plaques conformément à la monographie de produit, à raison d'une dose de 160 mg administrée par voie sous-cutanée à la semaine 0, suivie d'une dose de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12, puis toutes les 4 semaines [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Les indications de paiement sont donc conformes à celle de la monographie de produit dans l'ensemble des provinces considérées.

2.4.1.6 Sécukinumab

2.4.1.6.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée pour le sécukinumab (Cosentyx^{MC}) pour le traitement du psoriasis en plaques est de 300 mg administrés par injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3, et 4, puis tous les mois par la suite [Novartis Pharma Canada, 2021].

2.4.1.6.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

L'indication aux fins de remboursement des quatre provinces considérées est conforme à celle de la monographie de produit [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021].

2.4.1.7 Risankizumab

2.4.1.7.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée dans la monographie du risankizumab (Skyrizi^{MC}) est de 150 mg (soit deux injections par voie sous-cutanée de 75 mg) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite [AbbVie, 2021b].

2.4.1.7.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères de remboursement au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique autorisent l'utilisation du risankizumab pour le traitement du psoriasis en plaques conformément à la monographie de produit, soit une dose de 150 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021].

2.4.1.8 Ustékinumab

2.4.1.8.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée par Santé Canada pour l'ustékinumab (Stelara^{MC}) pour le traitement du psoriasis en plaques est de 45 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. La monographie précise également qu'une dose de 90 mg peut être administrée chez les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg, puisque cette dose s'est montrée efficace chez un pourcentage plus élevé de ces personnes que la dose de 45 mg [Janssen Inc., 2021b]. Chez les personnes dont la réponse au traitement administré toutes les 12 semaines est insuffisante, il est mentionné qu'il est possible d'envisager l'administration toutes les 8 semaines. L'abandon du traitement devrait être envisagé chez les personnes qui n'ont manifesté aucune réponse pendant 12 semaines de traitement [Janssen Inc., 2021b].

2.4.1.8.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

L'usage d'ustékinumab est actuellement autorisé au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique pour le traitement du psoriasis en plaques, et ce, à raison d'une dose de 45 mg, administrée par injection sous-cutanée, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. De plus, une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Puisqu'elles ne permettent pas une diminution de l'intervalle d'administration toutes les 8 semaines, les indications aux fins de remboursement de toutes les provinces considérées sont donc plus restrictives que la posologie permise par la monographie de produit.

2.4.1.9 Dupilumab

2.4.1.9.1 Posologie approuvée par Santé Canada

La posologie recommandée par Santé Canada pour le dupilumab (Dupixent^{MC}) chez l'adulte et l'enfant de plus de 60 kg souffrant de dermatite atopique est constituée d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines. Chez les enfants de moins de 60 kg, la posologie est de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg toutes les 2 semaines [Sanofi-aventis Canada, 2021].

2.4.1.9.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Au Québec et en Ontario, les autorisations de remboursement sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines [Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021], ce qui est donc conforme à la monographie de produit. Le dupilumab n'est pas inscrit sur les listes des médicaments remboursés en Alberta et en Colombie-Britannique [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021].

En résumé

- Les posologies maximales spécifiées dans les indications de remboursement des médicaments biologiques utilisés en dermatologie au Québec sont généralement conformes à celles recommandées dans les monographies de produit. Seule l'indication de remboursement de l'ustékinumab est plus restrictive que celle de la monographie.
- Le Québec présente des indications de remboursement semblables à celles des autres provinces considérées (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique) ou plus permissives :
 - Les conditions de remboursement y sont semblables pour l'adalimumab, l'infliximab, l'ixékizumab, le risankizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab.
 - Les indications de remboursement pour l'éta nercept au Québec et en Colombie-Britannique sont plus permissives que celles en Ontario ou en Alberta, puisqu'elles permettent la posologie intensifiée proposée dans les monographies.
 - Par ailleurs, seuls le Québec et l'Ontario remboursent le brodalumab pour le traitement du psoriasis en plaques et le dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique.

2.4.2 Données issues de la recherche documentaire

2.4.2.1 Données issues des guides de pratique clinique et de rapports d'ETS

2.4.2.1.1 Psoriasis en plaques

Au total, 6 guides de pratique clinique et 9 évaluations de technologies de la santé (ETS) portant sur le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte ont été retenus lors de la recherche de la littérature. Les recommandations du Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) n'ont pas pu être intégrées

aux travaux, puisque son guide de pratique clinique n'était pas encore accessible au moment de la rédaction de cet état des connaissances [Coates *et al.*, 2021].

Selon quatre des documents retenus, lorsque la réponse clinique visée n'est pas atteinte après 12 à 16 semaines, il est possible d'avoir recours à une stratégie d'optimisation avant de changer de médicament biologique [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017]. Parmi les stratégies d'optimisation mentionnées dans les GPC, on trouve notamment l'augmentation de la dose de l'agent biologique, la diminution de sa fréquence d'administration et la combinaison avec d'autres agents, qu'ils soient topiques ou systémiques. Lorsqu'il est soupçonné qu'une réponse primaire inadéquate est causée par une exposition insuffisante à l'agent biologique (p. ex., chez les personnes obèses, lors de la recrudescence des symptômes de psoriasis en cours de cycle de traitement ou lorsque la concentration sérique du médicament est insuffisante), la British Association of Dermatologists (BAD) recommande faiblement de considérer une augmentation de la dose ou une diminution de la fréquence d'administration des agents biologiques [Smith *et al.*, 2020]. Une recommandation faible de la BAD est formulée lorsque les bénéfices et les risques doivent être attentivement évalués, ce qui occasionne habituellement une variabilité de la pratique. Il est également souligné dans un autre GPC que les personnes en surpoids ou obèses sont moins susceptibles de répondre à un agent biologique (notamment un inhibiteur du TNF-alpha ou des interleukines-12 et -23) [Menter *et al.*, 2019]. En conséquence, ces personnes nécessitent souvent un intervalle d'administration plus court ou une dose plus élevée de l'agent biologique afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante [Menter *et al.*, 2019]. Enfin, selon la BAD, lorsque la maladie ne répond pas adéquatement à un deuxième agent biologique (ou subséquent), il est pertinent de considérer notamment l'optimisation de la thérapie concomitante comme le méthotrexate ou encore le changement d'agent biologique [Smith *et al.*, 2020]. De façon similaire, selon le GPC canadien (publié en 2016), le NICE et un GPC italien, il est aussi recommandé de changer d'agent biologique en cas d'exacerbation du psoriasis [Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2017b; Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee, 2016].

Adalimumab

Quatre GPC et une évaluation du NICE recommandent une posologie d'adalimumab qui est conforme à la monographie et aux critères de remboursement actuels de la RAMQ pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2014d]. Les quatre guides de pratique recommandent ou suggèrent une intensification du traitement d'adalimumab à raison de 40 mg par semaine pour un meilleur contrôle la maladie, notamment en cas d'aggravation des symptômes ou de réponse insuffisante au traitement. L'Electronic medicines compendium (EMC)³, l'équivalent de la monographie de produit au Royaume-Uni auquel fait référence le NICE, propose également la posologie alternative de 80 mg toutes les 2 semaines en cas de réponse insuffisante après 12 à 16 semaines de traitement. Toutefois, selon l'EMC cité par le NICE et le GPC français, les risques et

³ Datapharm Ltd. Electronic medicines compendium (EMC) [site Web]. Disponible à : <https://www.medicines.org.uk/emc>.

bénéfices d'une dose continue de 40 mg par semaine devraient être reconsidérés chez les personnes qui ne présentent pas de réponse adéquate après l'augmentation de la dose [Amatore *et al.*, 2019]. Chez les personnes qui obtiennent une réponse soutenue avec la dose de 40 mg par semaine, l'EMC et un GPC soulignent qu'un retour à la posologie usuelle de 40 mg toutes les 2 semaines peut être envisagé [Amatore *et al.*, 2019].

Étanercept

Selon trois GPC et une évaluation de technologie, la posologie d'induction recommandée d'étanercept pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte correspond à ce qui est mentionné dans la monographie, soit une dose d'induction de 50 mg administrée deux fois par semaine pour 12 semaines [Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2014c]. Le NICE et deux GPC recommandent une dose d'induction de 50 mg d'étanercept administrée à raison d'une fois par semaine [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; NICE, 2014c]. Dans un de ces documents, il est toutefois précisé que cette fréquence est moins efficace qu'une administration effectuée deux fois par semaine [Amatore *et al.*, 2019]. Pour le traitement d'entretien, la dose recommandée d'étanercept dans la majorité des documents est de 50 mg une fois par semaine [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2014c]. Toutefois, la possibilité d'augmenter la fréquence d'administration à 2 fois par semaine est évoquée dans deux de ces documents [Smith *et al.*, 2020; Menter *et al.*, 2019].

Infliximab

Quatre GPC et une évaluation de technologie sur l'usage de l'infliximab pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte mentionnent une posologie conforme à la monographie [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2010]. Toutefois, il est aussi suggéré dans deux de ces documents d'administrer l'infliximab à raison de 5 mg/kg toutes les 6 semaines en cas de réponse insuffisante au traitement [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Kolios *et al.*, 2016]. De plus, selon un autre GPC, une fréquence d'administration allant jusqu'à toutes les 4 semaines ou une augmentation de la dose d'infliximab jusqu'à 10 mg/kg pourrait être nécessaire pour un meilleur contrôle de la maladie chez certaines personnes [Menter *et al.*, 2019].

Brodalumab

Selon le GPC de l'American Academy of Dermatology et l'évaluation de technologie du NICE, la dose recommandée de brodalumab pour le traitement du psoriasis en plaques correspond à la posologie indiquée dans la monographie [Ibrahim *et al.*, 2020; Menter *et al.*, 2019; NICE, 2018a]. Selon le guide de la British Association of Dermatologists (BAD), une augmentation de la dose ou une réduction de la fréquence d'administration n'est pas applicable à l'usage du brodalumab dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte [Smith *et al.*, 2020].

Ixékizumab

Pour l'induction d'un traitement pour le psoriasis en plaques chez l'adulte, deux GPC et une évaluation de technologie du NICE mentionnent une posologie d'ixékizumab qui est conforme à ce qui est indiqué dans la monographie [Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; NICE, 2017c]. Pour le traitement d'entretien du psoriasis en plaques chez l'adulte, trois GPC et l'évaluation de technologie du NICE recommandent aussi une posologie qui correspond à ce qui est indiqué dans la monographie [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; NICE, 2017c]. Toutefois, l'administration de 80 mg d'ixékizumab toutes les 2 semaines est suggérée par la BAD comme stratégie de traitement, notamment chez les personnes qui ont une réponse inadéquate [Smith *et al.*, 2020].

Sécukinumab

Selon trois GPC et une évaluation de technologie du NICE, la dose recommandée de sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques correspond à la posologie indiquée dans la monographie [Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2015b]. Dans le GPC américain, il est précisé qu'une dose de 300 mg de sécukinumab, ce qui correspond à celle maximale autorisée par le critère actuel de remboursement, est plus efficace qu'une dose de 150 mg [Menter *et al.*, 2019]. Selon le guide français, aucun ajustement posologique de sécukinumab n'est nécessaire en fonction du poids [Saeki *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019]. La BAD mentionne pour sa part qu'une augmentation de la dose ou une réduction de la fréquence d'administration n'est pas applicable à l'usage du sécukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte [Smith *et al.*, 2020].

Risankizumab

La posologie recommandée pour le risankizumab est mentionnée dans le GPC américain et dans une évaluation de technologie et correspond à ce qui se trouve dans la monographie de produit [Menter *et al.*, 2019; NICE, 2019]. De plus, il est précisé dans le GPC de la BAD qu'une augmentation de la dose ou une réduction de la fréquence d'administration n'est pas applicable à l'usage du risankizumab dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte [Smith *et al.*, 2020].

Ustékinumab

Selon quatre GPC et une évaluation de technologie du NICE, la posologie recommandée d'ustékinumab pour le traitement du psoriasis chez l'adulte correspond au critère de remboursement actuel, soit 45 mg pour les personnes dont le poids corporel est inférieur ou égal à 100 kg et 90 mg pour les personnes de plus de 100 kg, et ce, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019; Gisondi *et al.*, 2017; NICE, 2017a]. En cas de réponse inadéquate au traitement, selon trois des quatre GPC, il est possible d'augmenter la dose de 45 mg à 90 mg pour les personnes de 100 kg ou moins [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019]. En conformité avec la monographie, un ajustement de la fréquence d'administration, pendant la phase d'entretien, et ce, à raison d'une administration

maximale de 90 mg toutes les 8 semaines, est aussi suggéré dans les trois documents [Smith *et al.*, 2020; Amatore *et al.*, 2019; Menter *et al.*, 2019]. Selon un GPC, les concentrations sériques d'ustékinumab sont affectées par le poids corporel et des concentrations sériques plus faibles ont été observées chez les personnes ayant un poids plus élevé [Menter *et al.*, 2019]. Toutefois, dans ce guide, aucune recommandation sur l'utilité de recourir à la mesure des niveaux sériques de médicament chez cette population n'est mentionnée.

En résumé

- Il ressort de certains guides retenus que l'augmentation des doses et l'ajustement des intervalles d'administration sont des pratiques recommandées pour le traitement du psoriasis en plaques.
- Les médicaments pour lesquels une intensification de la posologie est recommandée en cas d'efficacité non optimale sont les anti-TNF (adalimumab, étanercept et infliximab) ainsi que l'ixékizumab et l'ustékinumab.

La force des recommandations des GPC répertoriés varie de faible à forte. Le **niveau de preuve** appuyant les recommandations a été évalué par leurs auteurs comme étant faible à élevé.

2.4.2.1.2 Dermatite atopique

Dupilumab

Quatre documents contenant des recommandations ont été retenus lors de la recherche de la littérature, soit deux guides de pratique clinique, une évaluation de technologie du NICE et un consensus d'experts canadiens [Agache *et al.*, 2021; Werfel *et al.*, 2021; Lansang *et al.*, 2019a; Lansang *et al.*, 2019b; NICE, 2018d]. Bien que ce dernier document ne respecte pas tous les critères de repérage de la présente revue de la littérature, il a été considéré en tant que littérature contextuelle en pédiatrie au Canada. Les GPC retenus soulignent les posologies usuelles recommandées en fonction du poids chez les enfants et les adultes. Aucun document ne fait part de stratégie d'ajustement posologique en cas de réponse inadéquate ou de perte de réponse [Agache *et al.*, 2021; Werfel *et al.*, 2021; Lansang *et al.*, 2019a; Lansang *et al.*, 2019b; NICE, 2018d].

En résumé

- Dans la prise en charge de la dermatite atopique, aucun guide ne recommande de stratégie d'intensification du traitement par le dupilumab.

2.4.2.2 Données issues de la littérature

2.4.2.2.1 Psoriasis en plaques

Revue systématique

Lors de la recherche de la littérature, une revue systématique sur le psoriasis en plaques, publiée après 2015, a été repérée [Gambardella *et al.*, 2021]. Son objectif principal était de recenser les données en contexte réel de soins documentant le recours à un ajustement de la dose des médicaments biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques jugé de modéré à sévère chez l'adulte. Un total de 20 études majoritairement rétrospectives et publiées entre 2014 et 2020 ont été incluses dans cette revue. Celle-ci portait sur un total de 30 912 participants. Aucune étude n'a pu être répertoriée pour les médicaments biologiques suivants : brodalumab, guselkumab, ixékizumab, risankizumab ou tildrakizumab. Selon cette revue systématique, une proportion variable de patients s'est vu prescrire une augmentation de la dose d'adalimumab (0 à 36 %), d'étanercept (0 à 55,1 %), d'infliximab (13,7 à 66,7 %), d'ustékinumab (6,9 à 42 %) ou de sécukinumab (0 %) à travers les études retenues. Par ailleurs, une certaine proportion de participants a bénéficié d'une réduction de la dose d'adalimumab (2,5 à 53 %), d'étanercept (5,2 à 48,7 %), d'infliximab (22,5 à 29,4 %) ou d'ustékinumab (2,7 à 37,4 %) selon les études retenues. Les répercussions de ces changements en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas rapportées dans cette revue systématique. Les auteurs concluent que l'ajustement thérapeutique des médicaments biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques est commun, l'augmentation de la dose étant rapportée plus fréquemment que la réduction [Gambardella *et al.*, 2021]. Une autre revue systématique, publiée avant 2015, a pour objectif de déterminer si des régimes posologiques non approuvés (augmentation de dose, diminution de dose, interruption de traitement) sont efficaces et sécuritaires pour les patients dont le psoriasis en plaques est traité avec l'étanercept, l'infliximab et l'ustékinumab, notamment. Les résultats de cette revue, qui portent sur un total de 23 études prospectives et 12 617 patients, ont notamment révélé que, parmi les patients ne répondant pas à leur traitement de façon adéquate, l'augmentation des doses d'étanercept, d'adalimumab et d'ustékinumab se traduisait habituellement par une meilleure efficacité que la dose standard [Brezinski et Armstrong, 2012].

Ustékinumab

Les résultats de revues systématiques ayant comparé les deux posologies d'emblée, c'est-à-dire chez des patients n'étant pas en échec de traitement avec la posologie usuelle, indiquent qu'il n'y a pas de différences d'efficacité entre la dose de 45 mg et celle de 90 mg lorsqu'administrées toutes les 12 semaines chez une population non sélectionnée [Messori *et al.*, 2015; Signorovitch *et al.*, 2015; Meng *et al.*, 2014; Puig *et al.*, 2014]. En termes d'innocuité, Meng et ses collaborateurs ne rapportent aucune différence évidente entre les deux posologies d'ustékinumab pour la majorité des effets indésirables étudiés, ainsi que pour les effets indésirables sévères tels que les infections graves ou les cancers de la peau de type autre que le mélanome, et ce, à 12 semaines

ainsi qu'à 3 ans [Meng *et al.*, 2014]. Des résultats similaires sont aussi rapportés par Messori et ses collaborateurs [2015].

Études individuelles

Certaines études observationnelles rapportent la fréquence du recours à des ajustements posologiques dans la prise en charge du psoriasis en plaques. L'étude observationnelle multicentrique et rétrospective ONDA (*Outcome of non-standard dosing regimen in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) analyse les stratégies d'ajustement posologique des médicaments biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis chez 350 patients. Ses résultats montrent qu'au cours d'une période de suivi de 3 ans, l'ajustement posologique concernait 20 % des patients. Ces modifications posologiques consistaient le plus souvent en une diminution de la dose (71,4 %); une proportion de 28,6 % des ajustements étaient des intensifications posologiques [Esposito *et al.*, 2017]. D'autres analyses de cohortes rétrospectives documentent aussi l'augmentation des doses d'agents biologiques au-delà des posologies recommandées dans la pratique courante chez des patients recevant de l'éta nercept (20 % à 46,0 % selon l'étude), de l'adalimumab (11,0 % à 14 % selon l'étude), de l'ixékizumab (17,5 %), du sécukinumab (9,2 %), de l'ustékinumab (18 %) ou de l'infliximab (28 %) pour le traitement de leur psoriasis [Bagel *et al.*, 2021; Bewley *et al.*, 2019]. Ces études soulignent ainsi la fréquence variable de cette pratique selon les médicaments concernés et rapportent aussi les coûts importants associés à de telles intensifications.

Ustékinumab

L'étude PHOENIX 2 est une étude multicentrique, de phase III, à répartition aléatoire réalisée à double insu et contrôlée par placebo [Papp *et al.*, 2008]. Elle a été réalisée chez 1230 patients atteints de psoriasis modéré à sévère qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit 45 mg (n = 409) ou 90 mg (n = 411) d'ustékinumab aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite, soit un placebo (n = 410). Les patients dont la réponse n'était pas optimale (réponse PASI > 50 mais < 75) à la semaine 28 étaient à nouveau répartis aléatoirement pour poursuivre leur traitement toutes les 12 semaines ou pour le recevoir à la même dose toutes les 8 semaines. Le principal paramètre évalué était la proportion atteignant une réponse PASI75 à la semaine 12; les autres analyses étaient exploratoires. Les résultats de cette étude démontrent qu'une proportion de 66,7 % des patients ayant reçu la dose de 45 mg d'ustékinumab (273/409), 75,7 % de ceux ayant reçu la dose de 90 mg (311/411) et 3,7 % (15/410) de ceux du groupe placebo ont atteint une réponse PASI75 (p < 0,0001 pour les deux posologies par rapport au placebo). Parmi les patients qui présentaient une réponse partielle à la semaine 28 et qui ont par la suite reçu une dose de 90 mg toutes les 8 semaines, 68,8 % ont finalement atteint une réponse PASI75 contre 33,3 % de ceux qui ont poursuivi le traitement avec la posologie de 90 mg toutes les 12 semaines (différence : 35,4 %, IC95 % : 12,7 à 58,1; p = 0,004). Le passage de la posologie de 45 mg toutes les 12 semaines à 45 mg toutes les 8 semaines n'était pas associé à une telle différence. Au cours de la période à double insu, la proportion globale de patients présentant des effets indésirables ainsi que de ceux ayant subi des événements graves

était semblable dans les trois groupes [Papp *et al.*, 2008]. Par ailleurs, les résultats de prolongation allant jusqu'à 5 ans de l'étude PHOENIX 2, publiés en 2015, indiquent que les taux de réponse à la semaine 244 sont élevés tant chez les patients recevant une dose de 45 mg (PASI75 76,5 % et PASI90 50 %) que chez ceux recevant 90 mg (PASI75 78,6 % et PASI90 55,5 %) [Langley *et al.*, 2015]. L'intensification posologique était généralement associée à une amélioration de la réponse, que cette intensification ait été réalisée de façon précoce (28 à 40 semaines) ou tardive (selon le jugement clinique pendant la phase d'extension). De plus, l'intensification réalisée chez les patients ayant une réponse PASI75 permettait généralement d'atteindre une réponse PASI90 [Langley *et al.*, 2015].

Les résultats de prolongation à 3 ans de l'étude PHOENIX 1 ont été publiés en 2012 et indiquent que, sur 177 participants, 80,9 % (45 mg) et 82,7 % (90 mg) de ceux qui répondaient au traitement à la semaine 40 et qui ont poursuivi leur traitement toutes les 12 semaines ont eu une réponse PASI75, et que 42,6 % (45 mg) et 58,0 % (90 mg) ont eu une réponse PASI90 [Kimball *et al.*, 2012]. Parmi les patients qui répondaient partiellement à leur traitement, l'augmentation de la fréquence d'administration d'ustékinumab toutes les 8 semaines a permis à 50,9 % (45 mg) et 52,0 % (90 mg) d'entre eux d'atteindre une réponse PASI90 à 3 ans [Kimball *et al.*, 2012]. Selon les auteurs, à 3 ans, aucune association n'a été trouvée entre la dose d'ustékinumab et le taux d'effets indésirables, d'infections, d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables menant à l'abandon du traitement, et l'étude n'a pas mis en évidence de toxicité cumulative [Kimball *et al.*, 2012].

L'étude TRANSIT, une étude de cohorte prospective réalisée chez 489 patients atteints de psoriasis présentant une réponse inadéquate au traitement par le méthotrexate et qui ont reçu de l'ustékinumab par la suite, a été répertoriée [Reich *et al.*, 2014]. Dans cette étude, les patients de moins de 100 kg ne présentant pas une réponse PASI75 à la semaine 28 (84 participants) ou 40 (31 participants) recevaient une dose de 90 mg d'ustékinumab par la suite. À la semaine 52, 43 % (35/82) des patients ne présentant pas de réponse PASI75 à la semaine 28 et 48 % (15/31) des patients ne présentant pas de réponse PASI75 à la semaine 40 avaient désormais atteint ce paramètre [Reich *et al.*, 2014].

Une analyse rétrospective des dossiers de 74 patients de ≤ 100 kg ayant reçu des doses de 90 mg d'ustékinumab pour le traitement de leur psoriasis en plaques a été publiée en 2020 par Del Alcazar et ses collaborateurs. L'analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une telle dose d'ustékinumab après 16 et 24 semaines de traitement et d'apprécier l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'essai antérieur d'une dose de 45 mg sur les résultats [Del Alcazar *et al.*, 2020]. Le score PASI moyen des patients est passé de 7,9 ($\pm 4,8$) au départ à 3,3 ($\pm 3,5$) à la semaine 16 et à 2,2 ($\pm 2,4$) à la semaine 24. Les patients en surpoids ou obèses ont eu un score moyen de 2,2 à la semaine 24 ($p = 0,995$). Chez les patients qui avaient antérieurement reçu une dose de 45 mg (52/74) et dont la réponse était inadéquate, le score PASI était de 2,7 à la semaine 24. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans cette étude. Les auteurs concluent qu'une intensification posologique à raison de 90 mg toutes les

12 semaines d'ustékinumab chez des patients de 100 kg ou moins mais qui sont obèses ou en surpoids et qui ne présentent pas de réponse adéquate à la dose usuelle peut donc se révéler bénéfique cliniquement [Del Alcazar *et al.*, 2020].

En 2020, Llamas-Velasco et ses collaborateurs ont publié une analyse rétrospective réalisée sur la base des données de 141 patients atteints de psoriasis ayant reçu une dose de 90 mg d'ustékinumab, dont 91,8 % ayant préalablement reçu une dose de 45 mg. La posologie a été ajustée en raison du poids corporel supérieur à 100 kg (dans 20,6 % des cas), pour améliorer une réponse partielle ou en raison d'un échec antérieur avec un agent biologique ciblant l'IL-17. Après 12 mois de traitement avec une dose de 90 mg d'ustékinumab, le score PASI était inférieur à 3 chez 87,5 % des participants et inférieur à 1 chez 72,2 %. Les auteurs ont montré, après un suivi allant jusqu'à 104 semaines, que la dose de 90 mg constitue une alternative en cas de réponse inadéquate à la posologie usuelle, particulièrement chez les patients ayant un IMC élevé, mais également pour améliorer la réponse clinique tant sur le plan cutané qu'articulaire (en cas d'arthrite psoriasique) [Llamas-Velasco *et al.*, 2020].

L'analyse regroupée des résultats de la phase contrôlée avec placebo des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 montre aussi, à trois ans, des taux d'effets indésirables (45 mg : 305,2/100 personnes-années; 90 mg : 305,9/100 personnes-années) et d'effets indésirables sévères (45 mg : 6,8/100 personnes-années; 90 mg : 8,2/100 personnes-années) comparables entre les deux posologies d'ustékinumab [Lebwohl *et al.*, 2012].

Sécukinumab

L'étude OPTIMISE, une étude de phase IIIb à répartition aléatoire, a été réalisée à l'insu des évaluateurs chez 1647 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère [Reich *et al.*, 2020]. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une administration de sécukinumab effectuée toutes les 6 semaines chez les participants ayant obtenu une réponse PASI90 et l'effet d'une intensification de l'intervalle d'administration toutes les 2 semaines en cas de réponse PASI supérieure à 75 mais inférieure à 90 par rapport à la posologie usuelle (toutes les 4 semaines). Les patients ont reçu 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. À la semaine 24, les 1306 patients présentant une réponse PASI90 ont été répartis aléatoirement pour recevoir le sécukinumab toutes les 4 semaines (n = 644) ou toutes les 6 semaines. Les patients dont la réponse PASI était d'au moins 75 % mais inférieure à 90 % (n = 206) ont été répartis aléatoirement pour recevoir le sécukinumab toutes les 4 semaines (n = 114) ou toutes les 2 semaines (n = 92) jusqu'à la semaine 52. Il s'agissait d'un paramètre secondaire, considéré comme exploratoire. À la semaine 52, la proportion de patients présentant une réponse PASI90 était numériquement plus élevée dans le groupe recevant le traitement toutes les 2 semaines (57 % contre 46,5 %, p = 0,10); la différence était plus marquée chez les patients de plus de 90 kg (57,1 % contre 40 %, p = 0,11). Cette étude confirme donc que la posologie usuelle est optimale pour la majorité des patients et semble indiquer qu'une intensification posologique se traduisant par une diminution de l'intervalle d'administration peut s'avérer utile chez certains patients ayant une réponse sous-optimale, notamment chez ceux dont le poids corporel est supérieur à 90 kg [Reich *et al.*, 2020].

L'étude GAIN, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab administré à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines chez des patients atteints de psoriasis en plaques, a également été répertoriée [Reich *et al.*, 2021]. Un total de 772 patients a reçu 300 mg de sécukinumab aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16. À la semaine 16, les patients qui avaient atteint une réponse PASI75 mais pas une réponse PASI90 étaient répartis aléatoirement pour poursuivre la posologie usuelle toutes les 4 semaines (n = 162) ou pour recevoir 300 mg de sécukinumab toutes les 2 semaines (n = 163). Le paramètre principal évalué était la supériorité de l'administration effectuée toutes les 2 semaines par rapport à celle effectuée toutes les 4 semaines pour l'atteinte d'une réponse PASI90 à la semaine 32. Dans cette étude, le taux de réponse PASI90 à la semaine 32 était numériquement supérieur dans le groupe ayant reçu la posologie intensifiée (64,4 % contre 57,4 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative (RR 0,64, IC95 % : 0,39 à 1,07; p = 0,087). Le score absolu PASI à la semaine 32 était toutefois significativement plus faible chez les patients ayant une posologie intensifiée (2,11 contre 2,84; p = 0,024). Par ailleurs, une proportion plus importante de patients ayant reçu le sécukinumab toutes les 2 semaines présentaient un score PGA de 0 ou 1 (73,0 % contre 64,1 %, p < 0,05) et une amélioration de leur qualité de vie évaluée par le *Dermatology Life Quality Index*, DLQI (p < 0,05). De plus, selon les auteurs, bien que la durée du suivi soit courte, aucun effet indésirable nouveau ou imprévisible n'a été signalé lors de cette étude et le profil d'innocuité était similaire entre l'administration de sécukinumab effectuée toutes les 4 semaines (effets indésirables : n = 88, 54,3 %) et celle effectuée toutes les 2 semaines (effets indésirables : n = 87, 53,4 %) [Reich *et al.*, 2021].

Une étude rétrospective a été réalisée chez 25 patients atteints de psoriasis ayant reçu une dose non approuvée par la monographie de produit du sécukinumab; il pouvait s'agir d'une dose de 300 mg administrée toutes les 2 ou 3 semaines ou d'une dose de 450 mg toutes les 4 semaines [Phung *et al.*, 2019]. Parmi eux, 50 % étaient également atteints d'arthrite psoriasique. Les résultats de cette étude indiquent que, chez 56 % des patients (14/25), l'intensification posologique a procuré des bénéfices cliniques mesurés par l'échelle PASI [Phung *et al.*, 2019]. Des effets indésirables ont été rapportés pour 2 personnes (8,0 %) et, selon les auteurs, l'intensification posologique n'a pas entraîné un taux d'effets indésirables supérieur à ce qui est trouvé dans les études de phase III contrôlées utilisant la dose standard de sécukinumab [Phung *et al.*, 2019]. La nature rétrospective ainsi que la faible taille de l'échantillon limitent toutefois grandement la portée des résultats de l'étude.

Ixékizumab

Une publication présentant les résultats intégrés du traitement d'induction avec l'ixékizumab issus de plusieurs essais contrôlés à répartition aléatoire (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3) a été répertoriée [Papp *et al.*, 2018]. Cette dernière évalue l'efficacité d'une posologie d'induction de 80 mg toutes les 2 semaines (n = 1169) par rapport à celle de 80 mg toutes les 4 semaines (n = 1165) après l'administration d'une dose initiale de 160 mg dans les deux groupes. Ses résultats démontrent que

l'ixékizumab est supérieur au placebo, quelle que soit la posologie considérée ($p < 0,001$) sur les échelles sPGA et PASI75. La comparaison des deux posologies montre qu'à 12 semaines, l'administration d'ixékizumab toutes les 2 semaines procure des bénéfices cliniques numériquement supérieurs pour tous les paramètres considérés. Des proportions de 88,7 %, 69,9 % et 37,6 % des patients recevant 80 mg d'ixékizumab toutes les 2 semaines ont présenté des réponses PASI75, PASI90 et PASI100, respectivement, contre 81,6 %, 63,3 % et 33,2 % chez les patients ayant reçu 80 mg d'ixékizumab toutes les 4 semaines. C'est sur la base de ces résultats que la posologie usuelle d'induction est celle administrée toutes les 2 semaines. D'autres publications, une de prolongation à devis ouvert d'UNCOVER-3 et une intégrant les participants de ces 3 études, ne rapportent que les résultats d'efficacité globaux d'une administration d'ixékizumab toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 108 ou les résultats d'efficacité en fonction du poids à 12 semaines respectivement [Blauvelt *et al.*, 2017b; Reich *et al.*, 2017].

Toutefois, l'étude IXORA-P, un essai de phase III multicentrique réalisé en groupes parallèles et à double insu visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une administration continue d'ixékizumab effectuée toutes les 2 semaines, a également été répertoriée [Papp *et al.*, 2019; Langley *et al.*, 2018]. Les patients inclus ont été répartis aléatoirement pour recevoir en continu l'ixékizumab toutes les 4 semaines ($n = 310$) ou toutes les 2 semaines ($n = 611$), ou une dose ajustée selon les symptômes cliniques toutes les 4 ou toutes les 2 semaines ($n = 306$) pendant 52 semaines, après avoir reçu une dose d'induction de 160 mg [Langley *et al.*, 2018]. Les résultats de l'étude montrent que l'administration d'une dose d'ixékizumab de 80 mg toutes les 2 semaines est associée à une meilleure réponse au traitement. En effet, à la semaine 52, une proportion plus importante de patients ayant reçu la posologie intensifiée (toutes les 2 semaines contre toutes les 4 semaines) présentait une réponse PASI75 (85,6 % contre 79 %; $p = 0,006$), PASI90 (79 % contre 65 %) et PASI100 (60 % contre 44 %) ainsi qu'un score d'évaluation globale sPGA de 0 ou 1 (78,6 % contre 70,6 %; $p = 0,005$), sans préoccupations liées à l'innocuité [Langley *et al.*, 2018]. Par ailleurs, parmi les 306 patients qui pouvaient voir leur posologie intensifiée en cas de réponse insuffisante (les critères d'intensification étaient prédéfinis et inconnus des investigateurs), 72 (23,5 %) ont satisfait aux critères pour en bénéficier. Dans ce groupe, les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 obtenues à la semaine 52 étaient respectivement de 83 %, 73 % et 49 % chez les participants naïfs pour un agent biologique ciblant l'IL-17 et 85 %, 75 % et 52 % chez les participants ayant déjà été traités par un agent de cette classe [Papp *et al.*, 2019]. Ces résultats indiquent donc que l'intensification posologique de l'ixékizumab chez les patients ne répondant pas adéquatement au traitement permet de rétablir les bénéfices normalement obtenus avec la posologie usuelle, et ce, peu importe la présence ou non d'un traitement antérieur avec d'autres agents ciblant l'IL-17 [Papp *et al.*, 2019]. L'absence d'un groupe contrôle ayant reçu un placebo et d'un groupe ayant reçu la posologie recommandée d'ixékizumab (160 mg initialement, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 et toutes les 4 semaines par la suite) représente la principale limite de ces deux études [Papp *et al.*, 2019].

Une publication présente les résultats d'une comparaison indirecte des données des études UNCOVER et IXORA-P concernant les patients dont le score sPGA évalué par le clinicien était supérieur à 1 à la semaine 12 [Papp *et al.*, 2020]. Les résultats d'efficacité associés à l'administration continue de 80 mg d'ixékizumab toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 52 (IXORA-P) ont été comparés à ceux des patients ayant reçu la posologie usuelle (160 mg initialement, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 et toutes les 4 semaines par la suite) dans les études UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3. Les résultats de la comparaison indirecte révèlent que, parmi les patients de l'étude IXORA-P qui avaient un score PGA > 1 à la semaine 12, 64 % ont atteint un score ≤ 1 à la semaine 52. Cette réponse est statistiquement supérieure à celle des patients des études UNCOVER, puisque seuls 36 % d'entre eux ont atteint un tel score (p = 0,0007). Aucune différence cliniquement significative n'est observée dans la fréquence des événements indésirables entre les groupes de participants comparés. Ainsi, avec environ 30 % plus de patients qui atteignent une réponse satisfaisante au traitement, les résultats de cette comparaison indirecte renforcent l'idée selon laquelle une intensification de la posologie de l'ixékizumab peut permettre à certains patients d'atteindre une réponse optimale au traitement [Papp *et al.*, 2020].

En résumé

- La fréquence de la non-réponse au traitement et de la perte de réponse avec les médicaments biologiques utilisés en dermatologie est variable selon les agents considérés.
- Les données disponibles évaluant l'efficacité d'une intensification posologique chez les patients recevant de l'ustékinumab, du sécukinumab ou de l'ixékizumab ne répondant pas à leur traitement de façon adéquate permettent de conclure que cette pratique peut s'avérer efficace pour retrouver une réponse clinique chez plusieurs patients et ainsi favoriser les bénéfices cliniques à long terme.

Les résultats des études considérées ainsi que de celles incluses dans les revues systématiques sont essentiellement de nature observationnelle, et donc empreints d'incertitude.

Dermatite atopique

Lors de la recherche de la littérature, aucune revue systématique évaluant l'efficacité d'une augmentation de la dose ou d'une diminution de la fréquence d'administration du dupilumab n'a été répertoriée. Dans quelques revues systématiques, l'efficacité ou l'innocuité de différents régimes posologiques de dupilumab sont mentionnées, incluant notamment une fréquence d'administration plus élevée (toutes les semaines) [Siegel *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021; Drucker *et al.*, 2020; Fleming et Drucker, 2018; Snast *et al.*,

2018; Wang *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2017]. Des études dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab administré selon deux posologies différentes (300 mg par semaine ou toutes les 2 semaines) par rapport à un placebo ont toutefois été répertoriées [Thaçi *et al.*, 2019; De Bruin-Weller *et al.*, 2018; Blauvelt *et al.*, 2017a]. Leurs résultats démontrent que le dupilumab est constamment supérieur au placebo pour contrôler la maladie; toutefois, les deux posologies ne sont pas comparées entre elles. L'ampleur de l'effet observé est toutefois semblable entre les groupes ayant reçu les deux posologies, et ce, en termes d'efficacité et d'innocuité [Thaçi *et al.*, 2019; De Bruin-Weller *et al.*, 2018; Blauvelt *et al.*, 2017a]. Aucune étude évaluant l'efficacité ou l'innocuité d'une intensification de la posologie du dupilumab chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une perte de réponse avec la posologie usuelle n'a toutefois été répertoriée.

En résumé

- Aucune étude évaluant l'efficacité ou l'innocuité d'une intensification de la posologie du dupilumab chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une perte de réponse avec la posologie usuelle n'a été répertoriée.

2.4.3 Savoirs expérientiels

2.4.3.1 Communications reçues

L'Alliance canadienne des patients en dermatologie a fait part notamment de la minimisation des conséquences réelles des maladies dermatologiques pour les patients telles que les infections, la discrimination, les stigmas, les troubles du sommeil, les problèmes de santé mentale, l'altération de la capacité à se concentrer pour les maladies causant du prurit et l'atteinte importante de la qualité de vie globale. Elle a rappelé que ces maladies dermatologiques, dont les causes peuvent être multiples, sont souvent associées à d'autres maladies inflammatoires. L'Alliance souligne que les médicaments biologiques ont changé de façon importante l'efficacité des traitements reçus par ces patients et permettent de réduire le risque de développer des comorbidités plutôt que de simplement pallier les symptômes de la maladie. Davantage de flexibilité permettant d'augmenter les doses ou d'accroître la fréquence d'administration des médicaments, de changer temporairement de médicament biologique pour contrôler une poussée de la maladie, de rembourser des médicaments biologiques pour des indications non approuvées (*off-label*) ou pour le traitement de l'hidradénite suppurée est souhaitée pour répondre aux besoins des patients souffrant de conditions dermatologiques. Selon l'Alliance canadienne des patients en dermatologie, les programmes de soutien permettent de répondre rapidement à ces besoins, lorsqu'ils sont disponibles. Les efforts déployés par le gouvernement pour réduire les copaiements sont félicités; ces derniers demeurent toutefois encore trop élevés pour un certain nombre de patients. Ces dernières années, les aspects financiers des médicaments biologiques n'étaient toutefois pas un problème souvent mentionné par les patients grâce à l'existence des programmes

de soutien aux patients. Une éventuelle interdiction pour les compagnies d'apporter une aide financière empêcherait certains patients de recevoir des doses additionnelles de médicaments rendues nécessaires en raison d'un contrôle inadéquat de la maladie avec les posologies standards.

Dans les lettres reçues de cliniciens, ces derniers rapportent que l'intensification posologique est une pratique soutenue par la littérature scientifique ainsi que par les recommandations de plusieurs organismes officiels. Ils mentionnent également que, sans le soutien des fabricants de médicaments, certains patients sont privés d'un traitement adéquat. Ils ont également souligné que l'annonce de l'interdiction de l'aide financière génère déjà de l'anxiété, des préoccupations financières et des inquiétudes chez plusieurs patients quant à la capacité à poursuivre leur traitement pourtant efficace. Les dermatologues s'attendent entre autres à recevoir de multiples visites pour gérer ces préoccupations.

2.4.3.2 Consultation d'experts

La consultation d'experts réalisée par l'INESSS a permis de mieux saisir les circonstances cliniques et la fréquence du recours à des optimisations de la posologie des médicaments biologiques utilisés chez les patients atteints de maladies dermatologiques.

Avec l'arrivée de nouvelles thérapies dans le traitement du psoriasis en plaques, la place des anti-TNF, soit l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab, est devenue très restreinte en raison de leur efficacité inférieure en comparaison des autres classes de médicaments biologiques. En cas d'inefficacité, un changement de traitement est donc préféré à une optimisation posologique en ce qui concerne les agents de la classe des anti-TNF.

Les dermatologues consultés mentionnent avoir recours à des intensifications posologiques chez les patients ayant expérimenté des échecs multiples antérieurement et qui présentent une réponse au traitement encourageante mais non optimale. La posologie de l'ustékinumab est optimisée, selon eux, chez environ 30 % des patients avec une augmentation de la dose de 45 à 90 mg toutes les 12 semaines pour les patients de moins de 100 kg ou une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 90 mg toutes les 8 semaines pour les patients de plus de 100 kg. Toujours selon les experts consultés, environ 20 % des patients recevant du sécukinumab nécessitent une intensification du traitement. Chez ceux dont le contrôle de la maladie n'est pas optimal, la dose est augmentée de 300 mg à 450 mg toutes les 4 semaines alors que l'intervalle d'administration est réduit, passant de toutes les 4 semaines à toutes les 2 ou 3 semaines chez les patients expérimentant une recrudescence de symptômes avant la dose subséquente. Enfin, approximativement 10 % des patients sous ixékizumab requièrent une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 160 mg toutes les 2 semaines (plutôt que toutes les 4 semaines). Le risankizumab et le brodalumab sont des médicaments très efficaces pour lesquels aucun besoin d'optimisation du traitement n'est exprimé à ce jour; l'optimisation posologique des autres molécules décrites précédemment permet de conserver ces deux médicaments comme

des options de dernier recours. Enfin, aucun enjeu n'est soulevé concernant la posologie du dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique.

Selon les dermatologues consultés, l'intensification posologique est associée à l'atteinte ou au retour d'une rémission dans 60 % à 75 % des cas. Les dermatologues consultés confirment qu'une proportion notable de leurs patients reçoit un traitement pour lequel un intervalle plus espacé que celui recommandé est utilisé, ce qui réduit le nombre de doses annuelles requises pour ces patients.

2.4.3.3 Programmes de soutien aux patients

Selon l'Alliance canadienne des patients en dermatologie, les programmes de soutien permettent de répondre rapidement aux besoins des patients en dermatologie en procurant la flexibilité suffisante pour augmenter les doses ou accroître la fréquence d'administration des médicaments, pour changer temporairement de médicament biologique pour contrôler une poussée de la maladie, pour rembourser des médicaments biologiques pour des indications non approuvées (*off-label*) ou pour le traitement de l'hidradénite suppurée. Même s'ils ont indiqué qu'ils parvenaient régulièrement à faire approuver l'individualisation du traitement auprès de la RAMQ, les dermatologues consultés ont témoigné d'une variabilité importante des réponses aux demandes d'optimisation du traitement. C'est dans ce contexte ou à la suite d'un refus de la RAMQ que les programmes de soutien aux patients fournissent des doses additionnelles de médicaments de façon à pouvoir administrer un agent biologique de façon plus fréquente ou à augmenter la dose à chaque administration.

2.4.4 Synthèse et mise en perspective

Circonstances cliniques justifiant l'intensification posologique

- L'intensification posologique des médicaments biologiques est une pratique commune dans la prise en charge du psoriasis en plaques. Elle concerne 10 % à 30 % des patients recevant certains médicaments biologiques (ustékinumab, sécukinumab, ixékizumab). Chez les patients recevant des anti-TNF dont la réponse est inadéquate, un changement de thérapie est préféré en raison de l'efficacité moindre de cette classe thérapeutique. Le dupilumab, le seul agent biologique remboursé pour le traitement de la dermatite atopique au Québec, ne fait actuellement pas l'objet d'une intensification posologique.
- La décision d'intensifier la posologie des médicaments repose sur la persistance de symptômes ou sur leur réémergence avant la dose suivante. Cette optimisation est réalisée de façon empirique, la mesure des concentrations sériques des médicaments n'étant pas effectuée de façon routinière en dermatologie.
- La pratique québécoise décrite dans la section des savoirs expérientiels corrobore les données rapportées dans la littérature. Toutefois, les cliniciens ont mentionné ne plus optimiser le traitement par les anti-TNF en raison de l'arrivée sur le marché d'agents biologiques plus efficaces.

Bénéfices associés à l'intensification posologique

- De l'avis des experts consultés, la rémission est atteinte chez environ 60 % à 75 % des patients dont la posologie est intensifiée. Lorsque la rémission perdure, un retour à la posologie usuelle est souvent possible, bien qu'une proportion de patients poursuivent leur traitement avec les doses optimisées à long terme.
- Il existe peu d'études évaluant l'efficacité d'une augmentation de doses chez des patients dont la réponse à leur traitement était inadéquate. Les résultats de ces dernières semblent indiquer que le recours à une posologie optimisée d'ustékinumab, de sécukinumab ou d'ixékizumab peut augmenter la probabilité de rémission lorsque la posologie usuelle ne permet pas d'atteindre cet objectif.

Contraintes imposées par les indications actuelles de remboursement

La comparaison de la pratique clinique québécoise et des indications de paiement des différents médicaments biologiques employés en dermatologie révèle trois principaux besoins d'intensification posologique que pallieraient jusqu'ici les programmes de soutien aux patients.

L'indication de remboursement de l'ustékinumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques ne permet pas d'augmenter la dose de 45 mg à 90 mg chez ceux de moins de 100 kg dont la réponse au traitement n'est pas optimale. Elle ne permet pas non plus de réduire l'intervalle d'administration de 12 semaines à 8 semaines chez les patients de moins de 100 kg dont les symptômes réapparaissent dans les semaines précédant la dose suivante.

- Selon les dermatologues consultés, ces situations constituent la majorité des intensifications posologiques en dermatologie; elles concerneraient environ 30 % des patients recevant de l'ustékinumab.
- En cas de réponse inadéquate au traitement, selon trois GPC, il est possible d'augmenter la dose de 45 mg à 90 mg pour les personnes de 100 kg ou moins. Par ailleurs, en conformité avec la monographie, un ajustement de la fréquence d'administration, pendant la phase d'entretien, et ce, à raison d'une administration maximale de 90 mg toutes les 8 semaines, est aussi suggéré dans ces trois GPC.
- Quatre revues systématiques ont comparé les doses de 45 mg et de 90 mg d'ustékinumab et ont démontré une efficacité et une innocuité similaires des deux régimes posologiques lorsqu'administrés toutes les 12 semaines chez des patients n'étant pas en échec de traitement avec la posologie usuelle.
- Deux ECRA, une étude de cohorte et deux analyses rétrospectives de données de patients ont démontré qu'une intensification de la posologie (augmentation de la dose ou diminution de la fréquence d'administration) d'ustékinumab est

efficace et sécuritaire chez une proportion variable mais appréciable de participants.

L'indication de remboursement du sécukinumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques ne permet pas d'augmenter la dose à 450 mg lorsque la réponse au traitement n'est pas optimale avec la dose usuelle de 300 mg. Elle ne permet pas non plus de réduire l'intervalle d'administration pour le faire passer de toutes les 4 semaines à toutes les 2 à 3 semaines chez les patients dont les symptômes réapparaissent dans les jours précédant la dose suivante.

- Selon les cliniciens consultés, ces situations concernent environ 20 % des patients recevant du sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques.
- La majorité des GPC répertoriés recommandent une dose qui correspond à ce qui est indiqué dans la monographie de produit pour le sécukinumab.
- Deux ECRA et une étude rétrospective ont démontré que l'optimisation du traitement par le sécukinumab permet, tout en étant sécuritaire, d'obtenir des bénéfices chez une proportion variable de patients atteints de psoriasis en plaques.

L'indication de remboursement de l'ixékizumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques ne permet pas de réduire l'intervalle d'administration pour le faire passer de toutes les 4 semaines à toutes les 2 semaines.

- Selon les cliniciens consultés, cette situation concerne une proportion d'environ 10 % des patients recevant de l'ixékizumab pour le traitement du psoriasis en plaques.
- La majorité des GPC répertoriés recommandent une posologie d'ixékizumab conforme à ce qui est mentionné dans la monographie. Toutefois, un GPC recommande aussi une optimisation consistant en une administration toutes les deux semaines.
- Une ECRA et une étude de comparaison indirecte entre les résultats de cette ECRA et ceux des études ayant permis de déterminer la dose d'induction pour l'ixékizumab démontrent une efficacité de l'intensification du traitement à raison de 80 mg administrés toutes les deux semaines. Leurs résultats ne suscitent pas de préoccupations relatives à l'innocuité.

2.4.5 Tableau résumé

Le tableau de résumé ci-dessous présente les médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre à certains besoins cliniques. Le nombre de guides de pratique clinique répertoriés appuyant la pratique définie dans la colonne du besoin non comblé est précisé. Par ailleurs, les études ayant évalué l'efficacité de cette pratique et la direction de leurs résultats sont également présentées.

Médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre aux besoins cliniques exprimés par les cliniciens consultés				
Médicament (indication)	Besoin non comblé	GPC à l'appui	Données à l'appui (efficacité)	Direction de l'effet
Ustékinumab (psoriasis en plaques)	< 100 kg : Permettre la dose maximale de 90 mg toutes les 12 semaines ≥ 100 kg : Permettre la dose maximale de 90 mg toutes les 8 semaines	3	PHOENIX 2 [Langley <i>et al.</i> , 2015; Papp <i>et al.</i> , 2008]	↑
			PHOENIX I [Kimball <i>et al.</i> , 2012]	↑
			TRANSIT [Reich <i>et al.</i> , 2014]	↑
			Del Alcazar <i>et al.</i> , 2020	↑
			Llamas-Velasco <i>et al.</i> , 2020	↑
Sécukinumab (psoriasis en plaques)	Permettre une posologie de 450 mg toutes les 4 semaines ou de 300 mg toutes les 2 à 3 semaines	0	OPTIMISE [Reich <i>et al.</i> , 2020]	↑
			GAIN [Reich <i>et al.</i> , 2021]	φ PASI90 ↑ sPGA ↑ QdV
			Phung <i>et al.</i> , 2019	↑
Ixékizumab (psoriasis en plaques)	Permettre une posologie de 80 mg toutes les 2 semaines chez les patients atteints de psoriasis en plaques	1	IXORA-P [Papp <i>et al.</i> , 2019; Langley <i>et al.</i> , 2018]	↑
			Papp <i>et al.</i> , 2020	↑
↑ : amélioration de l'efficacité à la suite de l'intensification posologique; φ : bénéfices incertains, manque de cohérence des résultats; † : efficacité et innocuité similaires pour les posologies étudiées.				

2.5 Rhumatologie

Le niveau d'activité de la maladie, la présence de comorbidités et les traitements reçus antérieurement sont les principaux facteurs qui influencent le choix de traitement des maladies inflammatoires rhumatismales majeures [polyarthrite rhumatoïde (PAR), spondylarthrite ankylosante (SA), arthrite psoriasique et arthrite juvénile idiopathique (AJI)]. Leur prise en charge pharmacologique fait appel à des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM ou DMARD, de l'anglais *Disease-modifying antirheumatic drugs*), tels que le méthotrexate (PAR, SA, arthrite psoriasique), l'hydroxychloroquine (PAR, arthrite psoriasique), le léflunomide (PAR) et la sulfasalazine (PAR, SA) utilisés en monothérapie ou en association, voire à des immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou la cyclosporine. Des agents anti-inflammatoires (corticostéroïdes systémiques ou intraarticulaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont parfois nécessaires pour contrôler temporairement le niveau d'activité de la maladie, que ce soit lors de l'instauration d'un traitement avec un ARMM ou lors d'une poussée inflammatoire. Les médicaments biologiques sont utilisés lorsque les traitements usuels ne permettent pas d'atteindre un contrôle adéquat de la maladie ou qu'ils sont mal tolérés.

2.5.1 Mise en contexte

Actuellement, au Québec, neuf agents biologiques répartis en quatre classes sont remboursés pour le traitement de la PAR chez l'adulte. Cinq d'entre eux sont des anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab et infliximab), deux ciblent l'interleuline-6 (sarilumab et tocilizumab), un autre cible les molécules CD80/86 sur les lymphocytes T (abatacept) et le dernier permet de diminuer le nombre de lymphocytes B circulant en ciblant le CD20 (rituximab). Les cinq inhibiteurs du TNF sont également remboursés pour le traitement de la SA et de l'arthrite psoriasique (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab et infliximab). À ces derniers s'ajoutent l'ustékinumab, de même que l'ixékizumab et le sécukinumab, deux anticorps dirigés contre l'IL-17 dans l'arsenal thérapeutique de l'arthrite psoriasique. Enfin, l'abatacept, l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab et le tocilizumab sont également remboursés pour le traitement de l'AJI.

2.5.1.1 Adalimumab

2.5.1.1.1 Posologies approuvées par Santé Canada

Dans les monographies de produit, la posologie recommandée pour l'adalimumab (Humira^{MC}, Amgevita^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Hulio^{MC}, Hadlima^{MC}) pour le traitement de la PAR, de la SA et de l'arthrite psoriasique chez l'adulte ainsi que chez les patients de 30 kg ou plus souffrant d'AJI est de 40 mg toutes les deux semaines [Pfizer Canada, 2021]. La posologie chez les enfants de moins de 30 kg atteints d'AJI est de 20 mg toutes les deux semaines.

2.5.1.1.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les indications de paiement actuelles au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique permettent le remboursement de l'adalimumab conformément à la posologie approuvée pour toutes les indications rhumatologiques, soit 40 mg toutes les deux semaines [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Parmi les provinces citées, le Québec est la seule qui autorise le remboursement de 40 mg d'adalimumab une fois par semaine après 12 semaines pour les patients atteints de PAR et recevant l'adalimumab en monothérapie [RAMQ, 2021].

2.5.1.2 Certolizumab pegol

2.5.1.2.1 Posologies approuvées

La posologie approuvée au Canada du certolizumab pegol (Cimzia^{MC}) pour le traitement de la PAR, de la SA et de l'arthrite psoriasique est de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 suivis de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines [UCB Canada, 2019].

2.5.1.2.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Au Québec, tout comme en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique, l'usage du certolizumab pegol chez les adultes atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique est autorisé à raison de 400 mg pour les trois premières doses du traitement, soit aux semaines 0, 2 et 4, suivies de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Ces critères sont conformes à la monographie du produit [UCB Canada, 2019].

2.5.1.3 Étanercept

2.5.1.3.1 Posologies approuvées par Santé Canada

La posologie approuvée par Santé Canada et spécifiée dans les monographies des produits à base d'étanercept (Enbrel^{MC}, Erelzi^{MC}, Brenzys^{MC}) est de 50 mg par semaine, pour le traitement de la PAR, de la SA et de l'arthrite psoriasique [Amgen Canada, 2021a; Sandoz Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2020a]. Selon les monographies, les résultats d'une étude ayant évalué l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 50 mg d'étanercept deux fois par semaine chez des personnes atteintes de PAR indiquent qu'une telle posologie est associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables avec des taux de réponse similaires [Amgen Canada, 2021a; Sandoz Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2020a]. Ainsi, l'utilisation de doses supérieures à 50 mg par semaine n'est pas recommandée dans ces documents. La posologie recommandée chez les enfants souffrant d'AJI est 0,4 mg deux fois par semaine ou de 0,8 mg/kg une fois par semaine [Amgen Canada, 2021a; Sandoz Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2020a].

2.5.1.3.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères de remboursement pour l'étanercept au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique permettent son usage à raison d'une dose maximale de 50 mg par semaine pour toutes les indications considérées [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Ils sont donc conformes aux monographies de produit [Amgen Canada, 2021a; Sandoz Canada, 2021a; Samsung Bioepis, 2020a].

2.5.1.4 Golimumab

2.5.1.4.1 Posologies approuvées par Santé Canada

La posologie usuelle du golimumab (Simponi^{MC}) pour le traitement de la PAR, de la SA et de l'arthrite psoriasique est de 50 mg par mois, lorsqu'administré par voie sous-cutanée [Janssen Inc., 2019]. Il est précisé dans la monographie que les données tirées des études cliniques portant sur des patients atteints de PAR semblent indiquer que l'efficacité du golimumab ne s'accroît pas à des doses mensuelles supérieures à 50 mg. La posologie recommandée par voie intraveineuse est de 2 mg/kg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines par la suite, pour les trois indications [Janssen Inc., 2019].

2.5.1.4.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères actuels de remboursement du golimumab tant pour le traitement de la PAR que pour celui de la SA et de l'arthrite psoriasique au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique sont conformes aux posologies approuvées par Santé Canada [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021].

2.5.1.5 Infliximab

2.5.1.5.1 Posologies approuvées

Selon les monographies de produit (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC} et Avsola^{MC}), l'administration d'infliximab pour le traitement de la PAR et de l'AJI est recommandée à raison de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite [Janssen Inc., 2021a; Amgen Canada, 2020; Celltrion Healthcare, 2020a; Samsung Bioepis, 2020b]. En cas de réponse insatisfaisante, la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg et/ou de traiter la personne aussi souvent que toutes les 4 semaines y est précisée pour les patients souffrant de PAR. Il est mentionné que ces doses plus élevées d'infliximab ont été associées à une proportion légèrement plus importante de patients présentant des manifestations indésirables (97 % pour la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 8 semaines contre 100 % pour la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 4 semaines), incluant les

infections (84 % contre 91 %) [Janssen Inc., 2021a; Amgen Canada, 2020; Celltrion Healthcare, 2020a].

Les régimes posologiques recommandés sont de 5 mg/kg d'infliximab administré par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 6 à 8 semaines pour le traitement de la SA et toutes les 8 semaines pour le traitement de l'arthrite psoriasique [Janssen Inc., 2021a; Amgen Canada, 2020; Celltrion Healthcare, 2020a; Samsung Bioepis, 2020b]. Si une personne ne répond pas au traitement après 24 semaines, il est recommandé d'y mettre fin.

2.5.1.5.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Selon les critères actuels de remboursement au Québec, l'usage d'infliximab pour le traitement de la PAR chez l'adulte et de l'AJI est autorisé à raison de 3 mg/kg pour 3 doses; une augmentation de dose à raison de 5 mg/kg est autorisée après 3 doses ou à la 14^e semaine de traitement [RAMQ, 2021]. Les indications de paiement en Ontario et en Colombie-Britannique permettent le remboursement de l'infliximab à raison de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines sans possibilité d'intensification posologique [BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Le critère de l'Alberta autorise un ajustement de la dose jusqu'à 10 mg/kg jusqu'à une administration toutes les 4 semaines pour les patients atteints de PAR [Alberta Health, 2021]. Les indications reconnues aux fins de paiement au Québec, en Ontario et en Colombie-Britannique pour la PAR sont donc plus restrictives que celle de l'Alberta qui, pour sa part, est conforme aux monographies de produits.

Selon les critères de remboursement de la RAMQ, l'autorisation pour le traitement de la SA et de l'arthrite psoriasique est donnée pour un maximum de 5 mg/kg administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 6 à 8 semaines [RAMQ, 2021]. Le remboursement de l'infliximab est donc conforme à la monographie de produit pour le traitement de la SA au Québec, tout comme en Ontario et en Alberta. Ces indications sont un peu plus restrictives en Colombie-Britannique puisque l'intervalle d'administration est de 8 semaines seulement [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Les indications de remboursement pour le traitement de l'arthrite psoriasique sont conformes aux monographies de produits (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines) en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique alors qu'elles sont plus permissives au Québec puisqu'il y est permis de réduire l'intervalle d'administration toutes les 6 semaines [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021].

2.5.1.6 Tocilizumab

2.5.1.6.1 Posologies approuvées

La monographie de produit d'Actemra^{MC} recommande l'administration d'une dose de 4 mg/kg de tocilizumab par voie intraveineuse, suivie d'une augmentation à 8 mg/kg selon la réponse clinique toutes les 4 semaines, sans toutefois dépasser la dose de

800 mg [Hoffmann-La Roche, 2021a]. Dans l'AJI systémique, l'administration d'une dose de 8 mg/kg pour un enfant de plus de 30 kg ou 12 mg/kg pour un enfant de moins de 30 kg est donnée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

Dans l'AJI polyarticulaire, l'administration d'une dose de 8 mg/kg pour un enfant de plus de 30 kg ou 10 mg/kg pour un enfant de moins de 30 kg est donnée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. En administration sous-cutanée, la monographie recommande une dose initiale de 162 mg de tocilizumab toutes les 2 semaines chez les personnes dont la masse corporelle est inférieure à 100 kg, suivie d'un passage à une fréquence hebdomadaire selon la réponse clinique. Chez les personnes de plus de 100 kg, la dose de 162 mg administrée de façon hebdomadaire est recommandée d'emblée [Hoffmann-La Roche, 2021a].

2.5.1.6.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères actuels de remboursement au Québec, en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique sont conformes aux posologies approuvées par la monographie de produit, les doses maximales chez les patients atteints de PAR étant de 8 mg/kg pour la voie intraveineuse toutes les 4 semaines et de 162 mg toutes les semaines pour la voie sous-cutanée [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Les critères de remboursement pour la prise en charge des patients atteints d'AJI présentent également des doses maximales conformes avec celles de la monographie de produit.

2.5.1.7 Sarilumab

2.5.1.7.1 Posologie approuvée

La posologie recommandée par la monographie de produit de Kevzara^{MC} est de 200 mg administrés toutes les 2 semaines [Sanofi-aventis Canada, 2019]. Une diminution de la dose de 200 mg à 150 mg une fois toutes les 2 semaines est recommandée en cas de neutropénie, de thrombocytopénie et de hausse des enzymes hépatiques. De plus, la nécessité de reconsidérer soigneusement la décision de continuer le traitement chez les patients ne présentant pas de réponse après une période de 16 semaines est soulignée [Sanofi-aventis Canada, 2019].

2.5.1.7.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Le remboursement du sarilumab pour le traitement de la PAR chez l'adulte est autorisé à raison d'une dose maximale de 200 mg toutes les 2 semaines, et ce, au Québec comme dans les autres provinces [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Les critères de remboursement sont donc conformes aux posologies approuvées par Santé Canada.

2.5.1.8 Abatacept

2.5.1.8.1 Posologies approuvées

La dose recommandée dans la monographie de produit de l'abatacept (Orencia^{MC}), lorsqu'administré par voie intraveineuse, est de 500 mg pour les personnes de moins de 60 kg, de 750 mg pour les personnes pesant entre 60 et 100 kg et de 1 g pour les personnes de plus de 100 kg [Bristol-Myers Squibb Canada, 2019]. En pédiatrie, la dose recommandée est de 10 mg/kg. Cette dose est administrée aux semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines par la suite. En administration sous-cutanée, la posologie recommandée est de 125 mg par semaine à la suite d'une première dose administrée par voie intraveineuse [Bristol-Myers Squibb Canada, 2019].

2.5.1.8.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Selon les critères actuels de remboursement, l'autorisation pour l'usage d'abatacept dans le traitement de la PAR chez l'adulte est donnée à raison d'une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines par voie intraveineuse pour 3 doses, puis toutes les 4 semaines. En administration par voie sous-cutanée, les autorisations sont données à raison de 125 mg par semaine [RAMQ, 2021]. L'abatacept n'est pas remboursé en Ontario. En Colombie-Britannique, le critère de remboursement est identique à celui de la monographie de produit [BC PharmaCare, 2021]. En Alberta, la posologie pour une administration sous-cutanée permet le remboursement de 2 doses d'induction additionnelles toutes les 2 semaines (pour un total de 5 doses aux semaines 0, 2, 4, 6, 8 et 12) suivies d'une dose toutes les 4 semaines. La dose maximale autorisée est de 1000 mg par administration [Alberta Health, 2021].

2.5.1.9 Rituximab

2.5.1.9.1 Posologies approuvées par Santé Canada

Selon les monographies de produit (Riabni^{MC}, Rituxan^{MC}, Riximyo^{MC}, Ruxience^{MC}, Truxima^{MC}), la posologie approuvée par Santé Canada pour le traitement de la PAR consiste en l'administration de deux perfusions de 1000 mg de rituximab espacées de deux semaines [Amgen Canada, 2021c; Hoffmann-La Roche, 2021b; Sandoz Canada, 2021c; Celltrion Healthcare, 2020b; Pfizer Canada, 2020]. Les monographies mentionnent que le besoin d'un cycle de traitement supplémentaire devrait être évalué après un minimum de 16 à 24 semaines selon l'activité résiduelle de la maladie ou l'obtention d'un score DAS28-vitesse de sédimentation dépassant à nouveau 2,6 (traitement jusqu'à la rémission) [Amgen Canada, 2021c; Hoffmann-La Roche, 2021b; Sandoz Canada, 2021c; Celltrion Healthcare, 2020b; Pfizer Canada, 2020].

2.5.1.9.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Selon les critères actuels de remboursement, l'autorisation pour l'usage de rituximab pour le traitement de la PAR chez l'adulte est donnée à raison de 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg [RAMQ, 2021], tout comme en Ontario et en Alberta [Alberta Health, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021]. Une réadministration du traitement est possible si la maladie n'est toujours pas en rémission ou si, à la suite de l'atteinte d'une rémission, la maladie se réactive. Ces indications sont donc conformes à la monographie de produit. La Colombie-Britannique ne rembourse pas le rituximab pour le traitement de la PAR.

2.5.1.10 Ixékizumab

2.5.1.10.1 Posologies approuvées par Santé Canada

La posologie approuvée par Santé Canada apparaissant dans la monographie de produit de l'ixékizumab (Taltz^{MC}) pour le traitement de l'arthrite psoriasique est de 160 mg à la semaine 0, suivis de 80 mg toutes les 4 semaines [Eli Lilly Canada, 2021].

2.5.1.10.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Selon les critères de remboursement de la RAMQ, l'autorisation initiale pour l'usage d'ixékizumab chez les personnes atteintes d'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde ou autre que rhumatoïde est donnée à raison de 160 mg à la semaine 0, suivis de 80 mg toutes les 4 semaines [RAMQ, 2021]. Cette indication est identique à celles de l'Alberta et de la Colombie-Britannique ainsi qu'à la posologie approuvée par Santé Canada [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. L'ixékizumab n'est pas remboursé en Ontario pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

2.5.1.11 Sécukinumab

2.5.1.11.1 Posologies approuvées par Santé Canada

La dose recommandée du sécukinumab (Cosentyx^{MC}) chez les personnes atteintes d'arthrite psoriasique est de 150 mg, administrés par injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis toutes les 4 semaines [Novartis Pharma Canada, 2021]. La monographie de produit souligne que la dose de 300 mg devrait être envisagée chez tout patient n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un traitement par un anti-TNF-alpha ou ayant un diagnostic concomitant de psoriasis en plaques [Novartis Pharma Canada, 2021].

2.5.1.11.2 Conditions de remboursement au Québec et dans d'autres provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique)

Les critères de remboursement de toutes les provinces considérées autorisent l'usage du sécukinumab chez les personnes atteintes d'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde ou autre pour un maximum de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis tous les mois [Alberta Health, 2021; BC PharmaCare, 2021; Ontario Drug Benefit Program, 2021; RAMQ, 2021]. Ils sont donc conformes à l'indication officielle approuvée par Santé Canada [Novartis Pharma Canada, 2021].

En résumé

- Les posologies maximales spécifiées dans les indications de remboursement des médicaments biologiques utilisés en rhumatologie au Québec sont généralement conformes à celles recommandées dans les monographies de produit. Seule celle de l'infliximab est plus restrictive pour le traitement de la PAR et plus permissive pour le traitement de l'arthrite psoriasique.
- Le Québec présente globalement des indications de remboursement semblables à celles des autres provinces considérées (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique).
 - Les conditions de remboursement y sont semblables pour le certolizumab, l'étanercept, le golimumab, le tocilizumab, l'abatacept, le rituximab, l'ixékizumab et le sécukinumab.
 - L'indication de remboursement de l'infliximab pour le traitement de la PAR est plus permissive que celles en Ontario ou en Colombie-Britannique puisqu'elle permet d'intensifier la dose jusqu'à 5 mg/kg, mais elle est plus restrictive qu'en Alberta où une augmentation jusqu'à 10 mg/kg est permise, conformément aux monographies de produit.
 - L'indication de remboursement de l'infliximab pour le traitement de l'arthrite psoriasique est plus permissive que celles des autres provinces considérées puisqu'elle permet une administration aussi fréquente que toutes les 6 semaines.
 - L'indication de remboursement de l'adalimumab au Québec pour le traitement de la PAR est plus permissive que celles des trois autres provinces puisqu'elle permet une posologie de 40 mg toutes les semaines à partir de la 12^e semaine.

2.5.2 Données issues de la recherche documentaire

2.5.2.1 Polyarthrite rhumatoïde

2.5.2.1.1 Données issues de guides de pratique clinique

Un total de 3 documents contenant des recommandations sur le traitement de la PAR chez l'adulte par des agents biologiques ainsi que 4 évaluations de technologies publiées par le NICE ont été retenus lors de la revue de littérature [Fraenkel *et al.*, 2021; NICE, 2021a; NICE, 2021b; NICE, 2020b; Smolen *et al.*, 2020; Daien *et al.*, 2019; NICE, 2014a]. Aucun GPC canadien publié après 2015 n'a été répertorié. Les recommandations au regard des ajustements posologiques des agents biologiques y sont très limitées. La plupart des GPC recensés ayant abordé des stratégies à envisager en cas d'inefficacité des médicaments biologiques ou d'intolérance à ceux-ci privilégient un changement de thérapie et ne considèrent pas la possibilité d'une intensification posologique.

Pour les personnes atteintes de PAR traitées pour la première fois par un anti-TNF qui n'atteignent pas les objectifs de traitement, le guide de l'American College of Rheumatology (ACR) émet une recommandation conditionnelle indiquant qu'un changement pour un autre anti-TFN ou pour une autre classe de médicament pourrait être envisagé dans de telles circonstances. Les médicaments des autres classes incluent notamment l'abatacept, le rituximab, les anti-IL-6 (sarilumab ou tocilizumab) ou un inhibiteur de JAK. [Fraenkel *et al.*, 2021]. L'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) recommande, chez les patients traités avec une combinaison d'un ARMM conventionnel et d'un biologique ne présentant pas une réponse adéquate après 3 mois de traitement, de procéder à un changement de médicament biologique pour un médicament de la même classe ou d'une autre classe [Smolen *et al.*, 2020]. De façon similaire, la Société française de rhumatologie recommande un changement de thérapie ciblée (incluant notamment les agents biologiques) chez les personnes qui obtiennent un échec de traitement à une première thérapie ciblée et précise qu'il peut être préférable de changer de mécanisme d'action [Daien *et al.*, 2019].

Les recommandations des GPC portant sur les schémas posologiques des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PAR correspondent à celles des monographies de produits et des indications aux fins de remboursement pour l'étanercept, le certolizumab pegol, le sarilumab, le tocilizumab, l'abatacept, le golimumab, le rituximab et l'infliximab [Fraenkel *et al.*, 2021; NICE, 2021b]. Le NICE spécifie toutefois qu'une dose de 100 mg de golimumab administrée par voie sous-cutanée peut être considérée chez les personnes de plus de 100 kg, et ce, en cas de réponse inadéquate après 3 ou 4 doses [NICE, 2021a].

Adalimumab

L'Electronic medicines compendium (EMC), équivalent de la monographie de produit à laquelle se réfèrent les recommandations du NICE, souligne que la dose d'adalimumab peut être augmentée jusqu'à 40 mg par semaine ou jusqu'à 80 mg toutes les 2 semaines pour les personnes atteintes de PAR chez qui la réponse au traitement est réduite [NICE, 2021a].

Infliximab

Selon l'EMC, une augmentation de la dose d'infliximab par paliers de 1,5 mg/kg pourrait être considérée chez les personnes ayant une réponse inadéquate, ou qui perdent la réponse à l'intérieur d'une période de 12 semaines de traitement, et ce, jusqu'à 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. L'administration de 3 mg/kg d'infliximab peut être considérée aussi fréquemment que toutes les 4 semaines [NICE, 2021a; NICE, 2021b]. Pour sa part, l'ACR aborde la possibilité d'administrer des doses de 10 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite [Fraenkel *et al.*, 2021].

En résumé

- Pour le traitement de la PAR, aucun des guides de pratique clinique retenus ne formule de recommandation formelle en faveur d'une intensification de la posologie des médicaments biologiques en cas de réponse inadéquate au traitement. En effet, en cas d'échec de traitement, les GPC retenus recommandent un changement de médicament biologique.
- Le NICE fait toutefois mention de l'intensification posologique permise par les monographies des produits à base d'adalimumab et d'infliximab; l'ACR indique une telle mention pour l'infliximab.

La force des recommandations des GPC répertoriés varie de conditionnelle (à envisager dans certaines circonstances) à forte. Le **niveau de preuve** appuyant ces recommandations a été évalué par leurs auteurs comme étant très faible.

2.5.2.1.2 Données issues de la littérature

Revue systématique

Cinq revues systématiques abordant l'utilisation de doses de médicaments biologiques supérieures aux doses recommandées dans le traitement de la PAR ont été repérées lors de la revue de la littérature.

L'une d'entre elles a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intensification du traitement par l'adalimumab, l'étanercept ou l'infliximab chez les personnes atteintes de PAR [Eng *et al.*, 2013]. La revue systématique porte sur 11 études (8 études sur l'infliximab, 1 étude sur l'adalimumab, 1 étude sur l'étanercept et 1 étude sur les trois agents). Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée en raison, selon les auteurs, de l'hétérogénéité tant en ce qui a trait à la méthodologie qu'aux résultats des différentes études retenues. Les résultats de cette revue systématique indiquent que l'intensification d'un traitement par l'infliximab, préférentiellement en augmentant la fréquence d'administration, peut mener à une amélioration clinique chez certaines personnes. Toutefois, de l'avis des

auteurs, le niveau de preuve est faible; ces résultats nécessiteraient d'être confirmés par des études prospectives pour tirer une conclusion définitive. Selon les auteurs, les quelques études concernant l'adalimumab et l'éta nercept ne montrent aucune amélioration des paramètres cliniques à la suite d'une intensification du traitement (jusqu'à 40 mg par semaine pour l'adalimumab et 2 x 50 mg par semaine pour l'éta nercept); toutefois ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions solides.

Une autre revue systématique avec méta-analyse, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des anti-TNF pour le traitement de la PAR, a notamment examiné l'efficacité de doses supérieures aux doses recommandées pour l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab [Aaltonen *et al.*, 2012]. Les conclusions de cette étude indiquent peu de bénéfices d'une telle pratique, mesurée à 3, 6 ou 12 mois (ACR20, ACR50 ou ACR70). Selon la méta-analyse effectuée, des doses supérieures d'anti-TNF n'ont pas augmenté la fréquence d'abandon de la thérapie en raison d'effets secondaires (RR 0,98, IC à 95 % 0,72-1,35). Les études sélectionnées pour répondre à cette question ne sont toutefois par clairement identifiées, ce qui rend impossible la détermination du nombre d'études et du nombre total de participants. Enfin, les doses de médicaments biologiques ne sont pas spécifiées [Aaltonen *et al.*, 2012].

En 2015, Singh et ses collaborateurs ont publié une revue systématique avec méta-analyse en réseau sur le risque d'infections sévères à la suite de l'usage d'agents biologiques à des doses inférieures, supérieures ou égales aux posologies recommandées et employés en monothérapie ou en combinaison avec un agent conventionnel pour le traitement des personnes atteintes de PAR [Singh *et al.*, 2015]. Cette revue porte sur un total de 106 études incluant 42 333 adultes atteints de PAR traités avec des agents biologiques incluant notamment les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, éta nercept, golimumab et infliximab), le tocilizumab, l'abatacept et le rituximab. Ses résultats indiquent que l'usage de doses plus élevées que les doses recommandées de médicaments biologiques (tous les agents biologiques confondus, employés en monothérapie ou en combinaison avec des agents conventionnels) est associé à un risque accru d'infections sévères (RR 1,45 IC95 % 1,16 à 1,81) chez les personnes atteintes de PAR. Les infections sévères sont définies comme des infections à l'origine d'un décès, d'une hospitalisation ou nécessitant l'administration d'antibiotiques intraveineux. Lorsque les participants sont stratifiés en fonction de leur exposition préalable aux médicaments, les résultats obtenus diffèrent pour certaines populations. Par exemple, chez les participants ayant déjà reçu du méthotrexate (71 études et 19 167 participants), l'usage de doses plus élevées d'un agent biologique (en monothérapie ou en combinaison avec des agents conventionnels) est associé à un risque significativement plus élevé d'infections sévères (RR 1,4, IC95 % 1,06-1,8). Toutefois, chez les participants n'ayant jamais reçu le méthotrexate (24 études, 8 775 participants, RR 1,59, IC95 % 0,84-3,2) ou pour les personnes ayant déjà reçu un anti-TNF (11 études, 4 788 participants, RR 1,31, IC95 % 0,57-3), aucune association significative n'a été démontrée entre l'usage de doses plus élevées que les doses recommandées d'agents biologiques (employés en monothérapie ou en combinaison avec des agents conventionnels) et le risque d'infections sévères [Singh *et al.*, 2015].

Infliximab

Une autre revue systématique comparant deux posologies d'infliximab chez des patients atteints de PAR a été sélectionnée [Zintzaras *et al.*, 2008]. Ses résultats, qui portent sur 12 études incluant 4 899 patients, indiquent que les régimes d'infliximab à hautes doses (10 mg/kg) sont parfois associés à des taux de réponse supérieurs (ACR 20 : $p = \text{NS}$, ACR50 : $p = 0,001$, et ACR70 : $p = \text{NS}$) à ceux des régimes de 3 mg/kg, sans être associés à un risque accru d'événements indésirables. L'ampleur de la différence est plus importante dans les essais de plus longue durée (≥ 54 semaines) ainsi que chez les patients dont le niveau d'activité de la maladie était élevé [Zintzaras *et al.*, 2008]. Une dernière revue systématique ayant pour objectif d'estimer la proportion de patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui requièrent une intensification de traitement avec un agent biologique ciblant le TNF a été repérée lors de la recherche de la littérature [Ariza-Ariza *et al.*, 2007]. Cette revue systématique inclut 15 articles, dont 5 qui portent sur l'intensification d'un traitement d'infliximab et qui rapportent des données d'efficacité. Trois de ces études sont incluses dans la revue systématique publiée par Eng et ses collaborateurs alors que deux ne s'y trouvent pas [Eng *et al.*, 2013]. Les auteurs de la revue systématique, qui précisent que les résultats mesurés dans les études incluses diffèrent, concluent que l'intensification posologique avec l'infliximab est commune et semble efficace pour une certaine proportion de patients (amélioration de l'ACR20 de 27 à 36 %, amélioration de DAS28 de 5,2 à 4,5 dans une étude et de 4,1 à 3,7 dans une autre étude). Toutefois, selon les auteurs, la qualité de la preuve des études disponibles limite la force des conclusions [Ariza-Ariza *et al.*, 2007].

Études individuelles

Une étude de cohorte rétrospective portant sur les données de 306 patients recevant un anti-TNF (infliximab, adalimumab, étanercept et golimumab) pour le traitement de leur maladie inflammatoire rhumatismale a été répertoriée [Pedersen *et al.*, 2020]. Elle avait pour objectif de déterminer l'impact du TDM sur les résultats cliniques, la prise de décision et le coût relié aux agents biologiques en comparant deux stratégies, une empirique basée sur la réponse clinique observée ($n = 195$) et une autre basée sur la mesure des concentrations sériques et des anticorps anti-médicament (TDM, $n = 111$). Le paramètre d'intérêt était la réponse clinique évaluée par les cliniciens 2 ans après l'instauration de l'optimisation thérapeutique. Un changement dans le traitement est survenu chez 55 % des participants du groupe TDM et 38 % des participants de l'autre groupe. Les résultats indiquent que, après 2 ans, une proportion de 79,5 % des patients du groupe TDM et de 65,6 % de ceux du groupe dont les changements thérapeutiques étaient basés sur une méthode empirique étaient en rémission ou présentaient un niveau faible d'activité de la maladie. Il convient toutefois de noter que 31 % des patients du groupe TDM ont bénéficié d'une intensification posologique contre 2 % de ceux de l'autre groupe [Pedersen *et al.*, 2020].

Infliximab

Les monographies des produits à base d'infliximab soulignent qu'une intensification du traitement d'infliximab pouvant aller jusqu'à une dose de 10 mg/kg toutes les 4 semaines peut être envisagée chez les patients ne répondant pas adéquatement à la posologie usuelle [Janssen Inc., 2021a; Amgen Canada, 2020; Celltrion Healthcare, 2020a; Samsung Bioepis, 2020b]. Cette possibilité d'optimisation semble avoir été permise sur la base des résultats de l'étude pivot ATTRACT [Lipsky *et al.*, 2000]. Les résultats de cette dernière, réalisée chez des patients atteints de PAR ne répondant pas adéquatement à leur traitement à base de méthotrexate, ont mis en évidence la supériorité sur le plan clinique et radiographique de l'infliximab combiné au méthotrexate par rapport au méthotrexate seul, et ce, quelle que soit la posologie de l'infliximab utilisée (3 mg/kg toutes les 8 semaines, 10 mg/kg toutes les 8 semaines ou 10 mg/kg toutes les 4 semaines) [Lipsky *et al.*, 2000]. Les résultats de cette étude n'ont toutefois pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les différentes posologies d'infliximab. Il convient toutefois de noter que les patients n'étaient pas en échec de traitement par l'infliximab. Seule la comparaison relative à la réponse ACR50 indique qu'une posologie intensive pourrait procurer des bénéfices additionnels ($p = 0,008$ et $p = 0,02$ pour les comparaisons entre l'infliximab 10 mg/kg toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement, par rapport à la posologie usuelle de 3 mg/kg toutes les 8 semaines). En termes d'innocuité, les taux d'effets indésirables sévères rapportés chez les patients ayant reçu l'infliximab sont de 11 % pour une administration de 3 mg/kg toutes les 8 semaines ou plus, de 16 % pour 3 mg/kg toutes les 4 semaines ou plus, de 20 % pour 10 mg/kg toutes les 8 semaines ou plus et de 20 % pour 10 mg/kg toutes les 4 semaines ou plus. Les taux d'infections sévères respectivement rapportés dans ces 4 groupes sont de 2 %, 7 % et 8 % et 7 % et sont comparables à ceux observés chez les patients ayant reçu le méthotrexate seul. [Lipsky *et al.*, 2000].

En 2002, St Clair et ses collaborateurs ont par ailleurs démontré, à partir des résultats de l'étude ATTRACT, qu'il existe une relation entre la concentration sérique d'infliximab et l'amélioration clinique, ce qui permet aux auteurs d'affirmer que certains patients pourraient bénéficier de doses supérieures à 3 mg/kg ou plus fréquentes que toutes les 8 semaines [St Clair *et al.*, 2002]. Selon l'Electronic medicines compendium (EMC), les données qui appuient une titration de la dose d'infliximab en PAR proviennent des études ATTRACT, ASPIRE et START [Rahman *et al.*, 2007; Smolen *et al.*, 2006; St Clair *et al.*, 2004; St Clair *et al.*, 2002; Lipsky *et al.*, 2000]. L'étude ASPIRE avait notamment pour objectif de déterminer l'efficacité et d'identifier les caractéristiques de la maladie menant à une progression du dommage articulaire chez des participants traités avec du méthotrexate ou une combinaison de méthotrexate et d'infliximab. L'infliximab était utilisé à une dose de 3 mg/kg ou de 6 mg/kg [Smolen *et al.*, 2006; St Clair *et al.*, 2004]. Dans cette étude, à la semaine 54, les 2 posologies d'infliximab se sont avérées plus efficaces que le placebo (tous les groupes sont en combinaison avec le méthotrexate) en termes de réponse médiane de l'American College of Rheumatology improvement (ACR-N), de progression radiographique (*van der Heijde modification of the total Sharp score*) et de fonction physique. Le traitement avec l'infliximab était associé à une incidence plus

élevée d'infections sévères. Les posologies d'infliximab n'étaient toutefois pas comparées entre elles dans l'étude ASPIRE [Smolen *et al.*, 2006; St Clair *et al.*, 2004].

Dans l'étude START, les participants atteints de PAR active malgré un traitement au méthotrexate ont reçu 3 mg/kg d'infliximab aux semaines 0, 2, 6 et 14. À la semaine 22, en absence d'une amélioration d'au moins 20 % de l'inflammation des articulations ou en présence d'une flambée, les participants ont reçu une augmentation de la dose d'infliximab à raison de 1,5 mg/kg à la fois [Rahman *et al.*, 2007]. Parmi les 329 participants évalués, 100 (30,4 %) ont reçu une augmentation de la dose d'infliximab. La majorité des participants (plus de 80 %) qui ont reçu jusqu'à 3 augmentations de dose ont montré une amélioration égale ou supérieure à 20 % (*total swollen and tender joint count*) après la dernière intensification posologique. Selon les auteurs, 77 % (41/53) des participants identifiés comme non-répondants primaires (absence de réponse à la semaine 22) et 83 % (39/47) des participants classés comme non-répondants secondaires (réponse à la semaine 22, mais recrudescence en cours de traitement) ont obtenu une réponse après l'intensification posologique. L'incidence d'effets indésirables et d'effets indésirables sévères était similaire chez les participants ayant reçu une augmentation de la dose et chez ceux qui n'ont pas reçu d'intensification posologique [Rahman *et al.*, 2007].

Des études observationnelles plus récentes, qui portent sur des patients ayant expérimenté une réponse inadéquate au traitement, laissent également penser qu'une intensification de la posologie d'infliximab contribue à accroître la probabilité de réponse au traitement et est bien tolérée [Cohen *et al.*, 2019; Kobayashi *et al.*, 2018; Nozaki *et al.*, 2018].

Certolizumab

Aucune étude ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'une intensification de la posologie de certolizumab chez les patients ne répondant pas adéquatement à celle usuelle ou même de comparer les posologies de 200 mg et de 400 mg toutes les 2 semaines n'a été répertoriée. Toutefois, une analyse rétrospective portant sur 56 patients atteints de psoriasis modéré à grave a indiqué que, chez les 8 patients ayant expérimenté une perte de réponse au traitement, l'intensification posologique (augmentation de la dose à 400 mg toutes les deux semaines) a permis de retrouver une réponse clinique soutenue à long terme. Selon les auteurs, aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours de l'étude [Turkmen et Dogan, 2021].

Trois ECRA (les études RAPID1, RAPID2 et J-RAPID) ont été répertoriées lors de la recherche de littérature [Smolen *et al.*, 2015; Yamamoto *et al.*, 2014; Smolen *et al.*, 2009a; Keystone *et al.*, 2008]. Ces études ont toutes trois pour objectif d'évaluer l'efficacité du certolizumab, en association avec le méthotrexate, par rapport au placebo chez des patients atteints de PAR. Deux posologies de certolizumab y ont été évaluées, soit 200 mg et 400 mg toutes les 2 semaines. Les résultats de l'étude RAPID-1 indiquent qu'après 24 semaines de traitement, le taux de réponse ACR20 est statistiquement supérieur dans les groupes ayant reçu le certolizumab (58,8 % pour 200 mg et 60,8 % pour 400 mg) par rapport au groupe placebo (13,6 %). De plus, la progression

radiographique de la maladie à la semaine 52 est diminuée par rapport au niveau basal avec les deux posologies de certolizumab pegol (0,4 Sharp unit pour 200 mg et 0,2 Sharp unit pour 400 mg contre 2,8 Sharp unit pour le placebo), mais les deux posologies ne sont pas comparées entre elles. La majorité des effets indésirables sont, selon les auteurs, de légers à modérés. L'incidence d'infections sévères par 100 participants est de 5,3 pour 200 mg et 7,3 pour 400 mg contre 2,2 pour le placebo [Keystone *et al.*, 2008]. Dans l'étude RAPID-2 (619 participants), après 24 semaines de traitement, le taux de réponse ACR (ACR20, ACR50 et ACR70) est statistiquement supérieur dans les groupes ayant reçu le certolizumab (57,3 %, 32,5 % et 15,9 % pour 200 mg et 57,6 %, 33,1 % et 10,6 % pour 400 mg) par rapport au groupe placebo (8,7 %, 3,1 % et 0,8 %), mais les deux posologies ne sont pas comparées entre elles [Smolen *et al.*, 2015; Smolen *et al.*, 2009a]. Dans cette étude, les effets indésirables graves sont aussi similaires pour les deux posologies de certolizumab pegol (7,3 % dans les deux cas) [Smolen *et al.*, 2009a]. L'étude J-RAPID a été effectuée chez 316 participants japonais et les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 sont de 73,2 %, 54,9 % et 29,3 % pour le groupe certolizumab 200 mg, 71,8 %, 54,1 % et 30,6 % dans le groupe certolizumab pegol 400 mg et 28,6 %, 7,8 % et 0,0 % dans le groupe placebo après 24 semaines [Yamamoto *et al.*, 2014]. Le changement de Total Sharp Score après 24 semaines est aussi plus faible dans les groupes traités avec le certolizumab pegol que dans le groupe placebo, bien que les posologies ne soient pas comparées entre elles. Les effets indésirables sévères sont peu fréquents dans cette étude (4,9 %, 5,9 % et 1,3 % pour le certolizumab pegol 200 mg, 400 mg et le placebo, respectivement) [Yamamoto *et al.*, 2014]. Une analyse post-hoc portant sur les données individuelles des patients de l'étude d'extension jusqu'à 52 semaines de RAPID1 et ayant pour objectif de déterminer si l'augmentation de la dose de certolizumab procure des bénéfices à des patients atteints de PAR a été repérée. Ses résultats indiquent qu'une posologie intensifiée à long terme (passage de 200 mg à 400 mg toutes les 2 semaines) procure peu de bénéfices par rapport à un dosage continu de 400 mg toutes les 2 semaines, même chez des patients sélectionnés [Curtis *et al.*, 2011]. Les données de l'étude RAPID-1 relatives à la qualité de vie, à la fatigue et à d'autres paramètres évalués par le patient ont été analysées dans une autre publication [Strand *et al.*, 2009]. Tous les résultats favorisent le certolizumab par rapport au placebo; toutefois, les auteurs soulignent une ampleur d'effet similaire pour les deux posologies, tant aux semaines 12 et 24 que 52 [Strand *et al.*, 2009].

Golimumab

Aucune étude ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'une intensification de la posologie de golimumab chez les patients ne répondant pas adéquatement à celle usuelle ou même de comparer les posologies de 50 mg et de 100 mg toutes les 4 semaines n'a été répertoriée. Toutefois, une analyse rétrospective de données de surveillance post-commercialisation conduite au Japon montre que, sur un total de 5 154 patients, 301 ont bénéficié d'une augmentation de la dose de golimumab (de 50 mg à 100 mg toutes les 4 semaines) pour le traitement de leur PAR en raison d'une réponse inadéquate [Shimizu *et al.*, 2020]. Les données d'efficacité 24 semaines après

l'intensification posologique ont été analysées (DAS-28-CRP, SDAI, CDAI, notamment). Les résultats de cette étude ont montré que l'intensification posologique a conduit à une amélioration du contrôle des symptômes de la maladie à 24 semaines, objectivée par une diminution de l'ensemble des scores considérés, soit DAS28-CRP (delta 0,89), SDAI (delta 8,64) et CDAI (delta 8,28). L'analyse de régression réalisée indique qu'environ 78 % des patients recevaient encore la posologie intensifiée après 24 semaines [Shimizu *et al.*, 2020].

Quelques études ayant évalué d'emblée deux posologies de golimumab (50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines, et ce, en combinaison ou non avec le méthotrexate) chez des patients n'étant pas en échec de traitement et dont l'objectif était d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du golimumab pour le traitement de la PAR ont été répertoriées. Il s'agit notamment des études GO-BEFORE [Emery *et al.*, 2009], GO-AFTER [Smolen *et al.*, 2009b], GO-FORWARD [Keystone *et al.*, 2010], GO-MONO [Takeuchi *et al.*, 2013], GO-FORTH [Tanaka *et al.*, 2012], de celle de Kay et ses collaborateurs [2008], de Sato et ses collaborateurs [2015], ainsi que plusieurs prolongations de ces études ou autres sous-analyses. Ces études n'avaient pas pour objectif de comparer les posologies entre elles. Leurs résultats indiquent toutefois une ampleur d'effet parfois plus importante pour la dose de 100 mg, notamment de l'ACR20 [Tanaka *et al.*, 2016; Sato *et al.*, 2015; Takeuchi *et al.*, 2013; Tanaka *et al.*, 2012; Kay *et al.*, 2008], avec une différence minimale ou nulle pour les autres paramètres [Takeuchi *et al.*, 2018; Tanaka *et al.*, 2016; Takeuchi *et al.*, 2013; Tanaka *et al.*, 2012; Kay *et al.*, 2008]. D'autres études n'ont rapporté aucune différence notable entre les deux posologies [Keystone *et al.*, 2010; Emery *et al.*, 2009; Smolen *et al.*, 2009b]. Du point de vue de l'innocuité, une étude a mis en évidence une incidence accrue d'infections graves, d'événements démyélinisants et de lymphomes dans le groupe ayant reçu une dose de 100 mg de golimumab [Kay *et al.*, 2013], alors que d'autres n'ont détecté aucune préoccupation [Takeuchi *et al.*, 2018; Tanaka *et al.*, 2016; Smolen *et al.*, 2009b].

En résumé

- Une seule revue systématique documentant l'efficacité de l'intensification posologique chez des patients atteints de PAR a été répertoriée. Ses résultats indiquent que cette pratique semble bénéfique chez les patients traités avec l'infliximab alors que les résultats sont contradictoires pour l'adalimumab et négatifs pour l'étanercept.
- Les résultats d'une revue systématique indiquent que l'intensification posologique pourrait accroître le risque d'infections sévères; ses conclusions varient toutefois d'une sous-population à l'autre.
- De rares études observationnelles montrent que l'intensification du traitement par l'adalimumab permet d'accroître la probabilité de réponse au traitement et confirment les bénéfices de cette pratique avec l'infliximab. Pour le certolizumab pegol et le golimumab, les données sont plus limitées; aucune ne permet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'augmentation de la fréquence d'administration, pratique rapportée par les cliniciens consultés pour ces deux agents.

Les données considérées sont issues d'études dont les résultats sont de nature observationnelle, donc empreints d'incertitude. La plupart de ces études évaluent deux posologies par rapport au placebo chez des patients n'étant pas en échec de traitement, ce qui limite grandement la portée de leurs résultats.

2.5.2.2 Spondylarthrite ankylosante (SA)

2.5.2.2.1 Données issues de guides de pratique clinique

Pour la SA, un total de sept guides de pratique clinique (dont un du NICE) et trois évaluations de technologies du NICE ont été retenus. Aucun des guides recensés pour le traitement de la SA ne recommande d'optimiser la posologie des médicaments biologiques en cas de réponse inadéquate ou de perte de réponse aux traitements.

En absence de réponse au traitement par un agent biologique, les sept sociétés savantes retenues recommandent de changer d'agent biologique ou d'en cesser l'usage [NICE, 2021c; Park *et al.*, 2020; Tam *et al.*, 2019; Ward *et al.*, 2019; Wendling *et al.*, 2018; Hamilton *et al.*, 2017; NICE, 2017d; Van der Heijde *et al.*, 2017; NICE, 2016b]. Selon toutes ces sociétés savantes, en cas d'échec à un anti-TNF, l'usage d'un autre agent biologique ciblant le TNF ou l'IL-17 devrait être considéré [Park *et al.*, 2020; Tam *et al.*, 2019; Ward *et al.*, 2019; Wendling *et al.*, 2018; Hamilton *et al.*, 2017; NICE, 2017d; Van der Heijde *et al.*, 2017]. Selon le NICE, qui est la seule société savante à se

prononcer sur la dose des agents biologiques dans le traitement de la SA, les doses recommandées d'adalimumab, d'infliximab, d'éta nercept et de certolizumab pegol sont conformes aux critères actuels de remboursement et la poursuite du traitement devrait être reconsidérée chez les personnes qui ne répondent pas après 12 semaines pour l'adalimumab, l'éta nercept et le certolizumab pegol ou après 6 semaines pour l'infliximab [NICE, 2016b]. Toutefois, pour les personnes traitées avec le golimumab et dont la masse corporelle est supérieure à 100 kg, le NICE précise qu'une augmentation de la dose jusqu'à 100 mg administrée une fois par mois peut être considérée. Toutefois, en l'absence de bénéfices après 3 à 4 doses additionnelles de golimumab, le NICE mentionne que la poursuite de la thérapie devrait être reconsidérée [NICE, 2018a]. Avec l'ixékizumab, le NICE souligne qu'un arrêt de la thérapie devrait être considéré en absence de réponse après 16 à 20 semaines de traitement. Toutefois, il est précisé que certaines personnes ayant une réponse partielle pourraient bénéficier d'une poursuite de la thérapie au-delà de 20 semaines [NICE, 2021c].

En résumé

- Pour le traitement de la SA, aucun des guides de pratique clinique retenus ne formule de recommandation formelle en faveur d'une augmentation des doses de médicaments biologiques en cas de réponse inadéquate au traitement. Dans une telle situation, ils recommandent plutôt de changer d'agent biologique.

2.5.2.2.2 Données issues de la littérature

Revue s systématiques

Aucune RS documentant l'efficacité de l'intensification posologique chez des patients atteints de SA n'a été répertoriée. Celles répertoriées évaluent l'utilité de la mesure des concentrations sériques de médicament et de la détection d'anticorps dirigés contre les médicaments pour prédire la réponse au traitement [Martin-Lopez *et al.*, 2018; Van Herwaarden *et al.*, 2017].

Études individuelles

Une étude de cohorte rétrospective portant sur les données de 306 patients recevant un anti-TNF (infliximab, adalimumab, éta nercept et golimumab) pour le traitement de leur maladie inflammatoire rhumatismale (PAR, SA ou arthrite psoriasique) a été répertoriée [Pedersen *et al.*, 2020]. La proportion exacte de patients atteints de SA n'est pas précisée. L'étude avait pour objectif de déterminer l'impact du TDM sur les résultats cliniques, la prise de décision et le coût relié aux agents biologiques en comparant deux stratégies, une empirique basée sur la réponse clinique observée (n = 195) et une autre basée sur la mesure des concentrations sériques et des anticorps anti-médicament (TDM, n = 111). Un changement dans le traitement est survenu chez 55 % des participants du groupe TDM et 38 % des participants de l'autre groupe. Les résultats

indiquent que, après 2 ans, une proportion de 79,5 % des patients du groupe TDM et de 65,6 % de ceux du groupe dont les changements thérapeutiques étaient basés sur une méthode empirique étaient en rémission ou présentaient un niveau faible d'activité de la maladie. Il convient toutefois de noter que 31 % des patients du groupe TDM ont bénéficié d'une intensification posologique contre 2 % de ceux de l'autre groupe [Pedersen *et al.*, 2020]

Adalimumab

Dans l'étude ATLAS, réalisée chez des patients atteints de SA, ceux n'ayant pas répondu adéquatement, après 12 semaines, à leur traitement à base d'adalimumab administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ont reçu une posologie optimisée de 40 mg par semaine par la suite [Van der Heijde *et al.*, 2009; Van der Heijde *et al.*, 2008]. Parmi les 311 participants ayant reçu au moins une dose d'adalimumab, 23,2 % (72) n'ayant pas obtenu de réponse ASAS20 à la fin de la portion randomisée et contrôlée de l'étude ont reçu une dose de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les semaines [Van der Heijde *et al.*, 2009]. Les résultats de la phase de prolongation indiquent que, parmi les patients qui ne répondaient plus à leur traitement à la dose usuelle auparavant, 34 % ont atteint une réponse ASAS20, 15,1 % une réponse ASAS40 et 15,1 % une réponse BASDAI50 après 52 semaines d'intensification posologique à raison de 40 mg par semaine [Van der Heijde *et al.*, 2009; Van der Heijde *et al.*, 2008]. Selon les auteurs, l'innocuité observée pendant la phase de prolongation est comparable à celle observée pendant la phase à répartition aléatoire et contrôlée de l'étude et les participants ayant reçu l'adalimumab sur une base hebdomadaire n'ont pas présenté un taux supérieur d'effets indésirables comparativement aux participants ayant reçu une administration toutes les 2 semaines [Van der Heijde *et al.*, 2009].

En résumé

- Aucune revue systématique documentant l'efficacité de l'intensification posologique chez des patients atteints de SA n'a été répertoriée.
- La phase de prolongation à devis ouvert d'une ECRA réalisée chez des patients atteints de SA qui ne répondaient pas adéquatement après 12 semaines de traitement à la posologie usuelle d'adalimumab indique que l'augmentation de la fréquence d'administration de l'adalimumab permet à certains patients de retrouver une réponse clinique.

Les données considérées sont issues d'une phase de prolongation non contrôlée d'une ECRA; ses résultats, qui sont de nature observationnelle, sont donc empreints d'incertitude.

2.5.2.3 Arthrite psoriasique

2.5.2.3.1 Données issues de guides de pratique clinique

Pour le traitement de l'arthrite psoriasique, cinq GPC et quatre évaluations de technologies du NICE ont été retenus. Les cinq guides de pratique clinique recensés pour le traitement de l'arthrite psoriasique, qu'elle soit périphérique, axiale ou qu'elle touche également les tissus mous (enthésite et dactylite), recommandent de changer de traitement en cas de réponse inadéquate avec un agent biologique [Casasola-Vargas *et al.*, 2021; Gossec *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2019; Torre Alonso *et al.*, 2018; Coates *et al.*, 2016]. La notion d'intensification posologique n'est abordée par aucun d'entre eux. Seuls le NICE et la Société espagnole de rhumatologie font mention de posologies dans leurs recommandations. Pour l'adalimumab, l'éta nercept et le certolizumab pegol, la posologie recommandée est conforme aux critères de remboursement actuels et le NICE précise de reconsidérer la poursuite de la thérapie en absence de réponse clinique après 12 semaines de traitement [NICE, 2020a; Torre Alonso *et al.*, 2018; NICE, 2014b]. Selon les mêmes documents, la posologie recommandée pour l'infliximab est aussi conforme aux critères actuels de remboursement. Pour le golimumab, il est mentionné par le NICE et la Société espagnole qu'une dose de 100 mg administrée une fois par mois peut être employée chez les personnes de plus de 100 kg qui n'ont pas obtenu de réponse clinique adéquate après 3 ou 4 doses de 50 mg [Torre Alonso *et al.*, 2018; NICE, 2016a].

En résumé

- Les guides de pratique clinique pour la prise en charge des patients atteints d'arthrite psoriasique ne formulent pas de recommandation formelle en faveur d'une augmentation des doses de médicaments biologiques en cas de réponse inadéquate au traitement. Ils préconisent plutôt de changer d'agent biologique.
- Seuls le NICE et le guide de la Société espagnole de rhumatologie soulignent qu'une augmentation de la dose de golimumab peut être envisagée chez les patients de plus de 100 kg en cas de réponse inadéquate avec la dose mensuelle de 50 mg.

2.5.2.3.2 Données issues de la littérature

Revue systématique

Aucune revue systématique portant sur l'ajustement des doses de médicaments biologiques dans le traitement de l'arthrite psoriasique et publiée en 2016 ou ultérieurement n'a été repérée lors de la recherche de la littérature. Aucune étude contrôlée à répartition aléatoire évaluant l'efficacité d'une intensification posologique des

médicaments biologiques utilisés chez les patients atteints d'arthrite psoriasique n'a été répertoriée.

Études individuelles

L'étude de cohorte rétrospective portant sur les données de 306 patients recevant un anti-TNF (infliximab, adalimumab, étanercept et golimumab) pour le traitement de leur maladie inflammatoire rhumatismale (PAR, SA ou arthrite psoriasique) présentée précédemment est la seule étude répertoriée [Pedersen *et al.*, 2020]. La proportion exacte de patients atteints d'arthrite psoriasique n'y était pas précisée. Ses résultats indiquent qu'après 2 ans d'optimisation thérapeutique, 66 % à 80 % étaient en rémission ou présentaient un niveau faible d'activité de la maladie selon la stratégie utilisée. Toutefois, l'optimisation a consisté en une intensification posologique chez seulement 31 % des patients d'un groupe et 2 % de l'autre groupe, ce qui limite la portée des résultats [Pedersen *et al.*, 2020].

Adalimumab

Aucune étude permettant d'évaluer les bénéfices de l'intensification posologique de l'adalimumab chez les patients souffrant uniquement d'arthrite psoriasique n'a été répertoriée. Toutefois, certaines études ont évalué l'efficacité d'une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg par semaine chez des patients atteints de psoriasis avec ou sans arthrite psoriasique et réfractaires à la posologie usuelle d'adalimumab [Gniadecki *et al.*, 2018; Vena *et al.*, 2009; Papoutsaki *et al.*, 2007]. La proportion de participants avec de l'arthrite psoriasique varie de 26,5 % à 100 % en fonction des études.

Dans l'étude de Vena et ses collaborateurs, la totalité des participants (147) étaient atteints d'arthrite psoriasique. Après 12 semaines de traitement à la posologie recommandée d'adalimumab, 23 % des participants (33) avaient une réponse insuffisante et 30 ont reçu une intensification de la posologie. Au total, 80 % (24) des participants avec une dose optimisée (40 mg toutes les semaines) ont obtenu une réponse PASI50 12 semaines après l'intensification, avec des réponses PASI75 chez 43 % (13) et PASI90 chez 23 % (7) des participants de ce groupe. Les effets de l'intensification sur la composante arthritique de la maladie n'ont pas été rapportés. Selon les auteurs, le traitement était généralement bien toléré et le seul effet indésirable sévère est survenu dans le groupe traité avec la posologie usuelle d'adalimumab [Vena *et al.*, 2009].

Dans l'étude de Papoutsaki et ses collaborateurs, 63 % des participants (19/30) étaient atteints d'arthrite psoriasique [Papoutsaki *et al.*, 2007]. Tous les participants ont reçu une dose optimisée de 40 mg d'adalimumab administrée chaque semaine. Une réponse PASI75 a été obtenue chez 87 % et 83 % des participants à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement. Concernant l'arthrite psoriasique, les scores moyens se sont améliorés sur les échelles *Health Assessment Questionnaire score* (de 0,99 à 0,2), *Ritchie articular index* (de 10,15 à 2) et *Pain Visual Assessment Score* (de 6,32 à 1,2) [Papoutsaki *et al.*, 2007]. Les auteurs, qui soulignent toutefois l'absence de groupe

contrôle et la faible taille de l'échantillon, mentionnent que le traitement était généralement bien toléré et sécuritaire [Papoutsaki *et al.*, 2007].

Dans l'étude de Gniadecki et ses collaborateurs, 26,5 % à 29,5 % des participants étaient atteints d'arthrite psoriasique [Gniadecki *et al.*, 2018]. Après l'intensification de la dose d'adalimumab (de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg toutes les semaines), une réponse PASI75 a été obtenue chez 26,6 % (93/349) et 38,1 % (133/349) des participants à 12 et à 24 semaines, respectivement. Certains participants sont par la suite retournés à une dose usuelle (167) après avoir obtenu une réponse PASI75. De ces participants, 83 ont perdu la réponse et ont reçu une deuxième intensification posologique. Une réponse PASI75 a été obtenue chez 39,8 % (33/83) et 51,6 % (32/62) des participants 12 et 24 semaines respectivement après la seconde intensification posologique. Les effets sur l'arthrite n'ont pas été documentés. Les effets secondaires sévères ont été observés chez 10,0 % des participants ayant reçu une dose usuelle d'adalimumab et 4,9 % des participants ayant reçu une dose optimisée. Les participants avec la dose usuelle ont toutefois été exposés plus longtemps à l'adalimumab [Gniadecki *et al.*, 2018].

Les résultats de ces publications indiquent qu'une proportion variant de 48 % à 87 % des patients présentent une réponse PASI75 (ou PASI50 pour 80 % des patients de l'étude de Vena [2009]) après 12 semaines d'intensification. Une telle flexibilité posologique semble donc permettre de maintenir les bénéfices à long terme. Il convient toutefois de noter que seule l'étude de Gniadecki [2018] présente des résultats d'intensification sur des paramètres évaluant la composante arthritique de la maladie, ce qui limite la portée de leurs conclusions.

Sécukinumab

Une série de cas rétrospective a été réalisée chez 25 patients atteints de psoriasis ayant reçu une dose non approuvée par la monographie de produit de sécukinumab; il pouvait s'agir d'une dose de 300 mg administrée toutes les 2 ou 3 semaines ou encore d'une dose de 450 mg administrée toutes les 4 semaines [Papp *et al.*, 2019]. Parmi les participants, 50 % étaient également atteints d'arthrite psoriasique. Les résultats indiquent que chez 56 % (14) des patients, l'intensification posologique a procuré des bénéfices cliniques (scores PASI75 ou PGA 0/1) [Phung *et al.*, 2019].

Ustékinumab

Les résultats de la phase de prolongation à 2 ans de l'ECRA PSUMMIT-1, réalisée chez 615 patients adultes atteints d'arthrite psoriasique, ont été répertoriés [Kavanaugh *et al.*, 2015]. Les patients y ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo ou l'ustékinumab à la dose de 45 mg ou de 90 mg en fonction de leur poids, et ce, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite. Les patients dont l'amélioration clinique à la semaine 16 était insuffisante (moins de 5 % d'amélioration) étaient répartis aléatoirement dans différents groupes d'intensification du traitement. Cette intensification consistait, pour les patients du groupe placebo, à recevoir l'ustékinumab à la posologie de 45 mg toutes les 12 semaines; ceux qui recevaient cette dernière posologie recevaient alors 90 mg d'ustékinumab toutes les 12 semaines. Les patients qui

recevaient 90 mg d'ustékinumab depuis le début de l'étude n'avaient pas d'ajustement posologique. Les patients du groupe placebo dont la réponse n'était pas inadéquate antérieurement amorçaient un traitement à base d'ustékinumab (45 mg toutes les 12 semaines) à partir de la semaine 24. Les paramètres évalués incluaient la mesure de l'activité de la maladie selon l'ACR20, le DAS28-CRP, la réponse PASI75 et la progression radiographique selon le score SHS. Les résultats de prolongation à 2 ans de cette étude n'ont pas mis en évidence d'effet dose-réponse. Les bénéfices cliniques des patients de moins de 100 kg ayant reçu la dose de 90 mg étaient numériquement supérieurs (ACR20, ACR50, DAS28-CRP, HAQ-DI) ou semblables (ACR70, PAS75, PASI90) à ceux des patients ayant reçu la dose de 45 mg. Selon les auteurs, les participants ayant reçu une optimisation de la dose en cours d'étude avaient généralement un taux de réponse plus faible, mais une proportion notable de ces participants ont atteint une réponse ACR20, DAS28-CRP ou PASI75 (résultats non précisés). Enfin, le taux et le type d'effets indésirables étaient aussi similaires entre les groupes traités avec l'ustékinumab [Kavanaugh *et al.*, 2015]. Des résultats comparant les doses de 45 mg et de 90 mg séparément ont été observés par le même groupe lors de l'analyse combinée des études PSUMMIT-1 et PSUMMIT-2, regroupant un total de 308 participants ayant reçu une dose de 45 mg et 309 participants ayant reçu une dose de 90 mg d'ustékinumab [Kavanaugh *et al.*, 2014]. Les participants dans les deux groupes de traitement ont montré une progression radiographique significativement moindre que pour le groupe placebo, bien que les posologies ne soient pas comparées entre elles [Kavanaugh *et al.*, 2014]. Une analyse rétrospective multicentrique de dossiers médicaux de 201 patients suivis dans 15 centres hospitaliers espagnols a notamment conclu que les patients qui recevaient une dose de 90 mg d'ustékinumab présentaient de meilleures réponses au traitement que ceux recevant 45 mg [Azuaga *et al.*, 2020].

En résumé

- Aucune revue systématique documentant l'efficacité de l'intensification posologique chez des patients atteints d'arthrite psoriasique n'a été répertoriée.
- Aucune étude permettant d'évaluer l'efficacité d'une intensification posologique chez des patients ne répondant pas adéquatement à la posologie usuelle n'a été répertoriée.
- Des données observationnelles indiquent que l'intensification posologique du traitement à base d'adalimumab ou d'ustékinumab pourrait être associée à un regain de bénéfices cliniques.

Les résultats des études considérées sont de nature observationnelle, donc empreints d'incertitude.

2.5.2.4 Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

2.5.2.4.1 Données issues de guides de pratique clinique

Pour le traitement de l’AJI, un seul guide de pratique clinique ainsi que deux évaluations de technologies du NICE ont été retenus [Ringold *et al.*, 2019; NICE, 2018b; NICE, 2015a]. En cas d’inefficacité d’un agent biologique administré en combinaison avec un agent conventionnel, lorsque le niveau d’activité de la maladie est jugé faible (cJADAS-10 inférieur ou égal à 2,5 et au moins une articulation atteinte), l’American College of Rheumatology (ACR) recommande de façon conditionnelle d’intensifier le traitement plutôt que de le poursuivre sans procéder à une optimisation [Ringold *et al.*, 2019]. Selon l’ACR, cette intensification du traitement peut se faire en injectant des glucocorticoïdes localement, en optimisant la dose de l’agent biologique ou de l’agent conventionnel (si la dose optimale n’est pas atteinte), en ajoutant le méthotrexate s’il ne fait partie de l’arsenal ou en changeant d’agent biologique [Ringold *et al.*, 2019]. En cas d’activité modérée ou élevée de la maladie (cJADAS-10 supérieur à 2,5) et d’inefficacité d’un premier traitement anti-TNF, l’ACR recommande plutôt de changer l’agent biologique pour un agent d’une autre classe, tel que le tocilizumab ou l’abatacept. Toutefois, l’usage d’un autre anti-TNF pourrait être approprié chez les personnes ayant obtenu une bonne réponse initiale au premier agent (perte de réponse secondaire) [Ringold *et al.*, 2019]. Chez les personnes recevant un deuxième agent biologique, l’usage d’un anti-TNF, de l’abatacept ou du tocilizumab est recommandé, en fonction du premier agent reçu, avant le recours au rituximab. Le guide de l’ACR ne spécifie aucune posologie. Selon le NICE, la posologie recommandée pour l’adalimumab, l’étanercept, l’abatacept et le tocilizumab correspond aux critères de remboursement actuels du Québec [NICE, 2018d; NICE, 2015b]. Il ne spécifie toutefois aucune posologie pour l’infliximab. Le GPC conjoint de l’American College of Rheumatology et de l’Arthritis Foundation concernant la prise en charge de l’uvéite associée à l’AJI est un document qui a été repéré lors de la revue de la littérature [Angeles-Han *et al.*, 2019]. Toutefois, puisque l’uvéite ne faisait pas partie des critères d’inclusion initiaux des présents travaux, ce GPC n’a pas été retenu au moment de la sélection. Lors de la consultation d’experts, l’uvéite a été abordée et ce document a par la suite été consulté pour compléter l’argumentaire des cliniciens. Dans ce GPC, il est recommandé de façon conditionnelle chez les patients souffrant d’uvéite, une complication courante de l’AJI, et qui ne répondent pas adéquatement à la thérapie d’offrir une augmentation de la dose ou de la fréquence d’administration avant de changer d’agent biologique [Angeles-Han *et al.*, 2019]. Aucun consensus n’a toutefois été atteint par les experts ayant publié ce guide en ce qui concerne la dose ou la fréquence d’administration à favoriser, mais des études observationnelles (3 publications) rapportent chez des enfants atteints d’AJI et d’uvéite des doses aussi élevées que 20 mg/kg toutes les 2 semaines pour l’infliximab et une administration d’adalimumab chaque semaine [Angeles-Han *et al.*, 2019].

En résumé

- Le GPC répertorié pour la prise en charge des patients atteints d'AJI recommande de façon conditionnelle d'optimiser le traitement en cas d'efficacité non optimale. Cette optimisation peut se faire en injectant localement des corticostéroïdes, en optimisant la dose de l'agent conventionnel ou de l'agent biologique si sa dose optimale n'est pas atteinte, en ajoutant le méthotrexate s'il ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique ou en changeant d'agent biologique.
- Chez les patients souffrant d'uvéite associée à l'AJI, il est recommandé de façon conditionnelle dans un GPC d'augmenter la dose ou la fréquence d'administration d'un agent biologique en cas de réponse inadéquate à la thérapie avant de changer cet agent.

La force des recommandations des GPC répertoriés est conditionnelle (les experts ayant formulé les recommandations sont d'avis que les bénéfices de suivre cette recommandation sont probablement plus élevés que les effets indésirables chez une majorité de personnes) pour la prise en charge de l'AJI en présence ou non d'uvéite associée. Le **niveau de preuve** appuyant ces recommandations a été évalué par leurs auteurs comme étant très faible pour l'AJI et il n'y a aucune preuve solide pour l'uvéite.

2.5.2.4.2 Données issues de la littérature

Revue systématique

Aucune revue systématique traitant de l'ajustement thérapeutique des médicaments biologiques lors du traitement de patients atteints d'AJI n'a été recensée.

Études individuelles

Aucune ECRA évaluant formellement l'efficacité d'une intensification posologique des médicaments biologiques chez des patients atteints d'AJI n'a été répertoriée.

Adalimumab

Une analyse rétrospective des dossiers médicaux de 60 patients atteints d'AJI traités avec une dose d'adalimumab administrée chaque semaine a été repérée lors de la recherche de littérature [Correll *et al.*, 2018]. Cette analyse a indiqué que, chez les patients atteints d'uvéite associée à l'AJI (17/60; 28 %), d'AJI polyarticulaire (15/60, 25 %) ou oligoarticulaire (12/60, 17 %) ayant reçu des doses hebdomadaires d'adalimumab, une intensification est sécuritaire et rarement associée à des effets indésirables graves (3 % de troubles auto-immuns, 5 % d'infections nécessitant une

hospitalisation, 6,7 % de réactions au site d'injection). La durée de l'intensification posologique rapportée est de 2 ans en moyenne [Correll *et al.*, 2018].

Infliximab

Une étude rétrospective ayant pour objectif de documenter l'expérience clinique de l'utilisation de hautes doses d'infliximab (supérieures ou égales à 10 mg/kg) dans le traitement de patients atteints d'AJI réfractaire ou dont le niveau d'activité de la maladie est élevé a été répertoriée [Tambralli *et al.*, 2013]. Elle consistait en l'analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients afin de documenter l'efficacité clinique globale consignée par les cliniciens ainsi que le décompte articulaire, et ce, au moment de l'amorce d'une posologie élevée d'infliximab, puis après 3 mois, 6 mois et 12 mois. Ses résultats, qui portent sur 58 participants, indiquent que l'usage d'une dose élevée d'infliximab a procuré des bénéfices cliniques soutenus sur 1 an. En effet, une amélioration statistiquement significative est observée sur l'échelle. En termes d'innocuité, 9,5 effets indésirables sévères par 100 personnes-années (n = 9, dont 7 potentiellement reliés à la thérapie) ont été rapportés [Tambralli *et al.*, 2013].

Dans une étude rétrospective effectuée en Écosse, présentée dans un résumé de conférence, 13 enfants ont reçu une dose élevée d'infliximab (10 mg/kg toutes les 4 semaines), parmi lesquels 38 % étaient atteints d'AJI polyarticulaire, 46 % d'AJI oligoarticulaire et 85 % avaient une uvéite associée [Christie *et al.*, 2019]. Tous les patients ont reçu, préalablement à l'usage d'une dose élevée d'infliximab, un traitement à raison de 6 mg/kg, y compris 2 participants qui ont reçu une dose de 8 mg/kg. Les principales raisons pour l'augmentation de la dose d'infliximab à 10 mg/kg sont, selon les auteurs, une uvéite réfractaire (77 % des participants) ainsi qu'une synovite réfractaire (15 % des participants). Selon les auteurs, 62 % des participants n'ont éprouvé aucun effet indésirable et 38 % ont poursuivi la dose élevée d'infliximab. La durée médiane du traitement à haute dose dans cette étude est de 0,69 an (0 à 3,46 ans). L'usage de doses élevées d'infliximab (supérieures ou égales à 10 mg/kg) semble donc être une pratique documentée chez les patients dont la maladie présente un niveau d'activité élevé, est réfractaire au traitement ainsi que chez ceux ayant développé des complications liées à l'AJI.

En résumé

- Aucune ECR permettant d'évaluer l'efficacité d'une intensification posologique des médicaments biologiques pour le traitement de l'AJI n'a été repérée.
- Quelques analyses rétrospectives montrent toutefois que l'usage de doses plus élevées d'infliximab ou qu'une administration plus fréquente d'adalimumab par rapport aux doses recommandées représentent des pratiques fréquentes qui semblent procurer des bénéfices chez certains patients.

Les résultats des études considérées sont de nature observationnelle, donc empreints d'incertitude.

2.5.3 Savoirs expérientiels concernant l'intensification posologique

2.5.3.1 Communications reçues

Des communications d'associations de patients, telles la Société de l'arthrite et l'Association canadienne de la spondylarthrite, ont été reçues. Les douleurs, le caractère incapacitant des maladies inflammatoires rhumatismales et leurs conséquences importantes sur la qualité de vie ainsi que l'aptitude des patients à participer à une vie active y ont été mentionnés. L'importance d'un accès à un éventail élargi de traitements pharmacologiques sans barrières financières et permettant une flexibilité de doses pour individualiser la thérapie a également été fortement soulignée. La façon dont les médicaments biologiques ont profondément modifié la symptomatologie des maladies rhumatismales et ont contribué à l'arrêt ou au ralentissement de la progression des dommages et de la perte de fonction y est également mentionnée. Il est rappelé que les médicaments biologiques permettent aux patients de retrouver une qualité de vie près de la normale, mais qu'une proportion d'environ 20 % à 30 % d'entre eux expérimentent un échec au traitement ou y deviennent réfractaires. Le taux d'abandon lié à une perte d'efficacité ou à des effets indésirables serait d'environ 10 % par année.

Les lettres révèlent que les échecs au traitement et les pertes de réponse sont des réalités auxquelles les patients et les cliniciens doivent être préparés. Parmi les raisons des échecs ont été mentionnées l'immunogénicité à l'origine d'une élimination accélérée du médicament, une augmentation de l'activité du système immunitaire par des voies alternatives ou la variabilité interindividuelle et intra-individuelle des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments biologiques. La fréquence très variable de l'intensification du traitement en pratique courante est mise en évidence. La diminution de la fréquence de cette pratique en rhumatologie est néanmoins soulignée en raison du nombre croissant de nouvelles thérapies sur le marché.

Les lettres de cliniciens expliquent que, chez certains patients, une intensification du traitement est préférable à un changement de thérapie comme le recommandent les guides de pratique clinique. Il s'agit notamment des patients ayant eu de multiples échecs thérapeutiques, ceux ayant expérimenté des effets indésirables antérieurs à des traitements biologiques ou encore ceux atteints d'une autre maladie inflammatoire concomitante (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, uvéite, psoriasis) ou d'autres comorbidités limitant les options thérapeutiques (sclérose en plaques, cancer, insuffisance cardiaque, autres maladies auto-immunes, infections sérieuses antérieures, obésité). Les conditions sociodémographiques (accès à la perfusion IV ou à d'autres ressources médicales) et d'autres situations cliniques spécifiques à certains patients (anxiété face aux traitements, incapacité de faire ses injections SC, mauvaise adhésion thérapeutique favorisant le choix d'une formulation intraveineuse) ont également été mentionnées. Des cliniciens ont rapporté avoir besoin d'intensifier le traitement de certains patients sous anti-TNF en raison d'une efficacité sous-optimale en se basant sur

la mesure des concentrations sériques des médicaments. Cette pratique concerne généralement des patients atteints d'arthrite séronégative et d'autres pathologies inflammatoires concomitantes, pour qui le nombre d'options indiquées pour ces deux pathologies est limité. L'intensification se fait généralement sur une base empirique. Dans certains cas, l'augmentation de la dose permet d'atteindre une rémission clinique.

Les cliniciens demandent donc à l'INESSS de considérer la possibilité de permettre des doses hors indication pour certaines situations cliniques justifiables, même s'il n'y a pas toujours de preuve scientifique pour appuyer cette conduite.

2.5.3.2 Consultation d'experts

La consultation d'experts réalisée par l'INESSS a permis de mieux saisir les circonstances cliniques et la fréquence du recours à des optimisations de la posologie du traitement chez les patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales. Les experts ont rapporté que le recours à des doses supérieures à celles recommandées est une pratique qui demeure somme toute relativement rare en rhumatologie, et ce, quelle que soit la maladie inflammatoire considérée. Ils sont d'avis que cela est probablement lié à la disponibilité d'un nombre accru de molécules et de classes thérapeutiques. L'option privilégiée lorsqu'un patient ne répond pas adéquatement à son traitement biologique est de changer de molécule, dans la même classe lorsqu'il s'agit d'une perte de réponse secondaire ou pour un médicament d'une autre classe thérapeutique lorsque la réponse initiale au traitement n'est pas optimale.

Les cliniciens ont mentionné qu'ils privilégiaient une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration chez les patients pour qui le nombre d'options thérapeutiques est limité, que ce soit en raison de plusieurs échecs antérieurs à d'autres médicaments biologiques ou d'un diagnostic concomitant de maladie inflammatoire intestinale ou dermatologique. La plupart des modifications posologiques sont réalisées sur la base de l'activité de la maladie; les dosages sériques des médicaments et des anticorps ne sont réalisés que de façon occasionnelle. Un tel besoin d'optimisation concerne toutes les maladies rhumatismales, quoique les patients atteints de SA et d'arthrite psoriasique présentent en général moins de problèmes d'immunogénicité. À la suite d'une optimisation du traitement, les patients sont suivis de façon rapprochée afin d'évaluer l'impact du changement posologique sur le contrôle de la maladie; l'objectif recherché est la rémission clinique et biologique (basée sur la vitesse de sédimentation et la CRP, essentiellement) dans le but de prévenir les dommages articulaires irréversibles, la cascade de complications articulaires que ces derniers entraînent ainsi que les manifestations systémiques qui causent un fardeau important de morbidité et de mortalité.

Selon les experts consultés, l'intensification posologique permet de retrouver un contrôle adéquat de la maladie chez la majorité des patients; un changement de thérapie est entrepris lorsque ce n'est pas le cas. Ils ont par ailleurs mentionné qu'une proportion appréciable de leurs patients présentant une rémission soutenue depuis au moins 6 à 12 mois fait l'objet d'une réduction de la fréquence d'administration, ce qui conduit au remboursement d'un nombre de doses annuel moins important que ce qui est autorisé par les indications de remboursement actuelles.

Adalimumab

Les experts consultés ont mentionné que, pour certains patients sous adalimumab, une augmentation de la fréquence d'administration à raison de 40 mg par semaine peut s'avérer nécessaire, ce qui est permis après 12 semaines chez les patients atteints de PAR, mais pas pour les autres indications. Le délai de 12 semaines avant l'autorisation de l'intensification n'est pas problématique en rhumatologie. Une proportion de 5 à 10 % des patients sous adalimumab atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique sont concernés par ce besoin. Le besoin d'une telle intensification perdure généralement à long terme. Une posologie d'induction de 40 mg par semaine peut également s'avérer nécessaire chez environ 5 % des patients atteints de SA ou d'arthrite psoriasique qui sont atteints d'autres maladies inflammatoires chroniques afin de contrôler l'activité inflammatoire importante affectant le contrôle des deux maladies.

Les experts consultés ont précisé qu'en pédiatrie, les posologies usuelles sont normalement respectées; seuls les patients présentant des complications associées à l'AJI peuvent nécessiter une administration plus fréquente, hebdomadaire, d'adalimumab. Il est ajouté que cette posologie est habituellement poursuivie à moyen terme (environ 2 ans) avant de pouvoir envisager un retour progressif à la posologie recommandée.

Infliximab

Les rhumatologues consultés ont souligné que l'infliximab est la molécule pour laquelle le recours à une intensification posologique est le plus fréquent chez les patients atteints de PAR; en effet, environ 50 % des patients voient leurs doses ou leurs fréquences d'administration augmentées. La grande majorité de ces augmentations consiste toutefois en l'administration de doses de 5 mg/kg, une optimisation permise par les indications de remboursement actuelles et conforme aux monographies de produits. Ces optimisations consistent également en l'administration de perfusions toutes les 6 à 7 semaines plutôt que toutes les 8 semaines. Quelle que soit sa nature, la posologie intensifiée est habituellement poursuivie à long terme.

Les experts consultés ont mentionné qu'en pédiatrie, la dose d'induction est habituellement de 5 mg/kg administrée toutes les 4 semaines. La fréquence d'administration est par la suite ajustée en fonction de la réponse, de façon à se rapprocher autant que possible de l'intervalle posologique recommandé (8 semaines). Un tel espacement est généralement possible après 6 à 12 mois bien que certains patients aient besoin d'être maintenus à la posologie de 5 mg/kg toutes les 4 semaines. Des doses supérieures à 5 mg/kg peuvent être nécessaires chez les patients souffrant d'uvéite chronique associée à l'AJI.

Certolizumab pegol

Les experts consultés ont mentionné que, chez environ 5 % des patients atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique, une augmentation de la fréquence d'administration est nécessaire en raison de la recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose; cela fait en sorte que le certolizumab est administré tous les 10 à 12 jours chez ces patients

plutôt que tous les 14 jours. Cette intensification posologique liée à une clairance précoce du médicament est habituellement nécessaire à long terme.

Golimumab

Les experts consultés ont mentionné que, chez près de 5 % des patients atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique, une augmentation de la fréquence d'administration est nécessaire en raison de la recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose; cela fait en sorte que le golimumab par voie sous-cutanée est administré toutes les 3 semaines à certains patients plutôt que toutes les 4 semaines. Cette intensification posologique liée à une clairance précoce du médicament est habituellement nécessaire à long terme.

Tocilizumab

Les experts consultés ont mentionné que, chez près de 5 % des patients, une augmentation de la fréquence d'administration est nécessaire en raison de la recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose; cela fait en sorte que le tocilizumab par voie intraveineuse est administré toutes les 3 semaines à ces patients plutôt que toutes les 4 semaines. En pédiatrie, des doses supérieures à 8 mg/kg, pouvant aller jusqu'à 12 mg/kg, sont parfois nécessaires chez les rares patients atteints d'AJI réfractaire. La posologie intensifiée est généralement nécessaire à long terme.

Ustékinumab

Les experts consultés ont mentionné que 5 à 10 % des patients atteints d'arthrite psoriasique reçoivent leur traitement toutes les 8 semaines plutôt que toutes les 12 semaines.

Sécukinumab

Les experts consultés ont mentionné que 5 à 10 % des patients reçoivent une dose de 450 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines au lieu de la dose usuelle de 300 mg approuvée.

Autres molécules employées en rhumatologie

De l'avis des experts consultés, les besoins d'intensification posologique demeurent anecdotiques chez les patients recevant de l'éta nercept, du sarilumab et de l'abatacept. Les besoins d'intensification demeurent inexistantes pour ce qui des patients qui reçoivent du rituximab, chez qui le traitement est habituellement efficace pendant très longtemps. Aucun besoin n'a été exprimé concernant l'ixékizumab; toutefois, considérant la variabilité de la pharmacocinétique des médicaments biologiques d'un patient à l'autre, il est possible que des besoins surviennent, à terme, chez certains patients.

2.5.3.3 Programmes de soutien aux patients

Les cliniciens consultés ont souligné la variabilité importante des réponses aux demandes d'optimisation du traitement. Certains cliniciens qui ont essuyé un refus de la part de la RAMQ auraient tendance à ne plus formuler de telles demandes en raison du caractère chronophage des démarches administratives que ces requêtes impliquent.

C'est dans ce contexte ou à la suite d'un refus de la RAMQ que les programmes de soutien aux patients des compagnies pharmaceutiques fournissent des doses additionnelles de médicaments de façon à pouvoir administrer le médicament plus fréquemment ou augmenter la dose à chaque administration.

2.5.4 Synthèse et mise en perspective

Circonstances cliniques justifiant l'intensification posologique

- L'intensification posologique des médicaments biologiques est une pratique relativement circonscrite en rhumatologie. Elle concerne environ 5 à 10 % des patients adultes, à l'exception de ceux atteints de PAR traités avec de l'infliximab chez qui cette proportion peut atteindre 50 %. Les posologies avec l'infliximab en pédiatrie sont rarement respectées et les posologies d'entretien sont intensifiées chez les patients dont l'AJI est réfractaire aux doses usuelles ou ayant développé des complications. Les doses de tocilizumab doivent également être augmentées chez les patients souffrant d'une maladie réfractaire.
- L'intensification posologique est une pratique qui existe au même titre que l'espacement thérapeutique, qui consiste à réduire la fréquence d'administration du médicament chez les patients en rémission soutenue. Contrairement à ce qui se produit en gastroentérologie, la perte de réponse au traitement peut survenir à tout moment au cours du traitement des maladies inflammatoires rhumatismales, même après plusieurs années de contrôle optimal.
- La décision d'intensifier la posologie des médicaments repose sur la présence de symptômes et les résultats de tests objectifs révélant la persistance ou la réémergence d'une activité inflammatoire dans des circonstances où le nombre d'options thérapeutiques pour le patient est restreint (multiples échecs antérieurs, comorbidités). Le recours au TDM n'est pas une pratique courante en rhumatologie.
- La pratique québécoise décrite dans la section des savoirs expérientiels corrobore les données observationnelles rapportées dans la littérature. Les experts consultés estiment qu'il s'agit d'une pratique qui tend à diminuer au fil du temps considérant l'augmentation du nombre d'options thérapeutiques commercialisées au cours des dernières années.

Bénéfices associés à l'intensification posologique

- Les guides de pratique clinique préconisent de changer d'agent en cas de réponse inadéquate ou de perte de réponse aux traitements biologiques. Certains soulignent la possibilité de procéder aux ajustements permis dans les monographies de produits.
- La littérature évaluant l'efficacité du recours à une intensification posologique demeure limitée. Les résultats des publications

répertoriées semblent indiquer que l'intensification du traitement permet d'accroître la probabilité de réponse au traitement.

- De l'avis des experts consultés, l'intensification posologique permet de retrouver un contrôle adéquat de la maladie chez la majorité des patients; un changement de thérapie est entrepris lorsque ce n'est pas le cas. L'intensification peut être transitoire chez certains patients, mais elle est généralement maintenue à long terme.

Contraintes imposées par les indications actuelles de remboursement

Certaines des intensifications posologiques décrites par les experts consultés constituent des ajustements approuvés par les monographies de produits ou par les indications de remboursement (adalimumab et infliximab partiellement pour le PAR). D'autres ajustements ne sont pas des options d'ajustement thérapeutique figurant dans les monographies de produits ou permises par les indications aux fins de remboursement.

La comparaison de la pratique clinique québécoise et des indications de paiement des différents médicaments biologiques employés en rhumatologie révèle plusieurs contraintes que pallieraient jusqu'ici les programmes de soutien aux patients.

Adalimumab

Chez les patients atteints de SA et d'arthrite psoriasique, l'indication de remboursement ne permet pas d'augmenter la fréquence d'administration de l'adalimumab à raison de 40 mg par semaine.

- Cette situation concernerait 5 % à 10 % des patients souffrant de SA et d'arthrite psoriasique, ces derniers sont souvent atteints d'une autre maladie inflammatoire chronique (psoriasis, MICI, notamment).
- Les GPC retenus pour la prise en charge de la SA et de l'arthrite psoriasique recommandent de changer d'agent en cas de réponse inadéquate aux médicaments biologiques. Toutefois, il est précisé par le NICE (et l'EMC) que la dose d'adalimumab peut être augmentée à 40 mg par semaine en absence de réponse au traitement.
- Une revue systématique documentant l'efficacité de l'intensification posologique chez des patients atteints de SA ou d'arthrite psoriasique a été répertoriée et fait état de peu de bénéfices de cette pratique pour l'adalimumab.
- Les résultats de prolongation à devis ouvert d'une ECRA ainsi que ceux d'une étude de cohorte rétrospective indiquent que l'intensification posologique semble permettre à certains patients atteints de SA de retrouver une réponse au traitement. Une étude rétrospective et trois études à devis ouvert conduites chez des

patients atteints d'arthrite psoriasique présentent des conclusions semblables.

Chez les patients pédiatriques atteints d'AJI, l'indication de remboursement ne permet pas d'augmenter la fréquence d'administration de l'adalimumab à raison de 40 mg par semaine.

- Cette situation concernerait environ 50 % des rares patients atteints d'AJI en raison du caractère réfractaire de la maladie ou de l'uvéite chronique associée à l'AJI.
- Selon les GPC retenus, l'intensification posologique est recommandée de façon conditionnelle avant un changement d'agent biologique lors de la prise en charge de l'AJI.
- Aucune revue systématique abordant un schéma posologique plus intense que celui recommandé n'a été répertoriée.

Infliximab

Chez les patients atteints de PAR, l'indication de remboursement actuelle ne permet pas d'administrer des doses d'infliximab supérieures à 5 mg/kg ni d'administrer ce dernier toutes les 6 à 7 semaines plutôt que toutes les 8 semaines.

- Cette situation concernerait environ 5 % des patients traités avec l'infliximab. Quelle que soit sa nature, la posologie optimisée est habituellement poursuivie à long terme.
- Bien que la majorité des GPC retenus recommandent un changement d'agent en cas de réponse inadéquate à un médicament biologique, l'EMC, le NICE et l'ACR font mention de doses supérieures ou d'intervalles d'administration plus fréquents pour l'infliximab.
- Cinq revues systématiques évaluant l'efficacité de doses d'infliximab supérieures à celles recommandées chez des patients atteints de PAR ont été répertoriées. Leurs résultats indiquent que l'usage de doses supérieures d'infliximab peut permettre à une certaine proportion de patients d'atteindre les objectifs du traitement.
- La posologie recommandée par l'ECM est principalement basée sur 3 ECRA qui indiquent que l'usage de doses supérieures à 3 mg/kg ou qu'une intensification de la posologie de l'infliximab chez les patients PAR ne répondant pas adéquatement à la posologie usuelle peut procurer des bénéfices à certains d'entre eux. Ces résultats sont cohérents avec ceux de 3 études observationnelles qui démontrent l'efficacité d'une intensification de la posologie d'infliximab en cours de traitement.

- En termes d'innocuité, une revue systématique, une ECRA et une étude observationnelle démontrent une incidence plus élevée d'infection lors de l'usage de doses supérieures d'infliximab.
- Il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer l'efficacité d'une augmentation de la fréquence d'administration chez des patients présentant une perte de réponse précoce avant l'administration de la dose suivante.

Chez les patients atteints d'AJI, l'indication de remboursement actuelle ne permet pas de recourir d'emblée à une posologie d'infliximab de 5 mg/kg administrée toutes les 4 semaines ni de recourir à des doses supérieures à 5 mg/kg au cours du traitement d'entretien.

- Cette situation concernerait 50 % à 100 % des patients atteints d'AJI traités avec de l'infliximab.
- Selon les GPC retenus, l'intensification posologique est recommandée de façon conditionnelle avant un changement d'agent biologique lors de la prise en charge de l'AJI.
- Aucune revue systématique ni aucune étude évaluant un schéma posologique plus intense que celui recommandé n'a été répertoriée.

Certolizumab pegol

Chez les patients atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique, les critères de remboursement ne permettent pas une augmentation de la fréquence d'administration du certolizumab lorsque ces patients présentent une recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose.

- Cette situation concernerait environ 5 % des patients traités avec le certolizumab dans chacune des indications. Cette intensification posologique est habituellement nécessaire à long terme.
- Il n'y a pas d'étude évaluant formellement l'efficacité d'une réduction de l'intervalle d'administration chez des patients présentant une perte de réponse précoce avant l'administration de la dose suivante. Seules des études évaluant l'efficacité d'une augmentation de la dose de 200 mg à 400 mg ont été répertoriées.

Golimumab

Chez les patients atteints de PAR, de SA et d'arthrite psoriasique, les critères de remboursement ne permettent pas une augmentation de la fréquence d'administration du golimumab lorsque ces patients présentent une recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose.

- Cette situation concerne environ 5 % des patients traités avec le golimumab dans chacune des indications. Cette intensification posologique est habituellement nécessaire à long terme.

- Il n'y a pas d'étude documentant l'efficacité d'une réduction de l'intervalle d'administration chez des patients présentant une perte de réponse précoce avant l'administration de la dose suivante. Seules des études évaluant l'efficacité d'une augmentation de la dose de 50 mg à 100 mg ont été répertoriées.

Tocilizumab

Le critère de remboursement du tocilizumab intraveineux pour le traitement des patients atteints de PAR ne permet pas une augmentation de la fréquence d'administration chez ceux présentant une recrudescence d'activité inflammatoire en fin de dose.

- Cette situation concerne environ 5 % des patients atteints de PAR traités avec le tocilizumab par voie intraveineuse.
- Il n'y a pas d'étude évaluant formellement l'efficacité d'une réduction de l'intervalle d'administration chez des patients présentant une perte de réponse précoce avant l'administration de la dose suivante.

Le critère de remboursement du tocilizumab pour le traitement des patients atteints d'AJI ne permet pas d'administrer des doses d'entretien supérieures à 8 mg/kg chez les enfants de plus de 30 kg.

- Cette situation concerne les patients dont l'AJI est réfractaire au traitement et ceux ayant développé des complications liées à leur maladie. Dans ces circonstances, la posologie intensifiée est généralement nécessaire à long terme.
- Il n'y a pas d'étude évaluant formellement l'efficacité d'une dose d'entretien supérieure à 8 mg/kg.

Ustékinumab

Le critère de remboursement de l'ustékinumab pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique ne permet pas de diminuer l'intervalle d'administration de façon à administrer toutes les 8 semaines plutôt que toutes les 12 semaines.

- Cette situation concerne environ 5 % des patients.
- Les résultats d'une analyse rétrospective révèlent que l'intensification posologique semble procurer des bénéfices aux patients ne répondant pas adéquatement à la posologie usuelle d'ustékinumab.

Sécukinumab

Le critère de remboursement du sécukinumab pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique ne permet pas d'autoriser l'administration de doses de sécukinumab supérieures à 300 mg.

- Cette situation concerne environ 5 % des patients recevant de l'ustékinumab.
- Seuls les résultats d'une analyse portant sur les données d'une dizaine de patients indiquent que l'intensification posologique (300 mg toutes les deux semaines ou 450 mg toutes les 4 semaines) pourrait procurer des bénéfices cliniques en cas de réponse insuffisante avec la posologie usuelle.

Autres informations

- Il y a peu ou pas d'études évaluant formellement l'efficacité d'une réduction de l'intervalle d'administration chez des patients présentant une perte de réponse précoce avant l'administration de la dose suivante ou d'études évaluant l'efficacité d'une augmentation de la dose en cas de réponse non optimale à la dose usuelle. Toutefois, considérant les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inter et intra-individuelles importantes des agents biologiques, il est plausible que certains patients requièrent une intensification posologique pour obtenir un contrôle adéquat de leur maladie inflammatoire. Un tel contrôle est indispensable pour maximiser la probabilité d'atteindre une rémission soutenue dans le temps et ainsi minimiser les destructions articulaires irréversibles et autres complications.
- Il n'est pas anticipé que des études contrôlées à répartition aléatoire évaluant l'efficacité de l'intensification posologique des médicaments biologiques par rapport aux posologies standards soient réalisées dans l'avenir. En effet, il serait peu éthique de poursuivre un traitement à une dose non optimale chez des patients dont l'activité de la maladie peut conduire à des dommages organiques irréversibles. Dans ce contexte, les données provenant de devis de faible qualité méthodologique indiquant le rétablissement d'une réponse clinique chez une proportion variable des patients sont les plus robustes actuellement disponibles. Elles le sont d'autant plus qu'elles sont corroborées par la pratique médicale québécoise, ainsi que par les données observationnelles rapportant la fréquence du recours à cette stratégie d'optimisation thérapeutique.

2.5.5 Tableau résumé

Le tableau de résumé ci-dessous présente les médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre à certains besoins cliniques. Par ailleurs, les études ayant évalué l'efficacité de cette pratique et la direction de leurs résultats sont également présentées.

Médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre aux besoins cliniques exprimés par les cliniciens consultés				
Médicament (indication)	Besoin non comblé	Données à l'appui (efficacité)	Direction de l'effet	
Adalimumab (spondylarthrite ankylosante)	Permettre une augmentation à 40 mg par semaine (induction et maintien) (induction : 5 % des patients; maintien : 5 à 10 % des patients)	ATLAS [Van der Heijde <i>et al.</i> , 2009; Van der Heijde <i>et al.</i> , 2008]	↑	
		Pedersen <i>et al.</i> , 2020	↑	
Adalimumab (arthrite psoriasique)	Permettre une augmentation à 40 mg par semaine (induction : 5 % des patients; maintien : 5 à 10 % des patients)	Papoutsaki <i>et al.</i> , 2007	↑	
		Gniadecki <i>et al.</i> , 2018	↑	
		Vena <i>et al.</i> , 2009	↑	
		Pedersen <i>et al.</i> , 2020	↑	
Adalimumab (AJI)	Permettre une augmentation à 40 mg par semaine (50 % des patients)	Correll <i>et al.</i> , 2018	↑	
Infliximab (PAR)	Permettre une augmentation de la dose jusqu'à 10 mg/kg et de la fréquence jusqu'à toutes les 4 semaines (50 % des patients)	Eng <i>et al.</i> , 2013	↑	
		Aaltonen <i>et al.</i> , 2012	φ	
		Ariza-Ariza <i>et al.</i> , 2007	↑	
		Zintzaras <i>et al.</i> , 2008	ACR 20 : φ	
			ACR50 : ↑	
			ACR70 : φ	
		Kobayashi <i>et al.</i> , 2018	↑	
		ATTRACT [Lipsky <i>et al.</i> , 2000]	↑ ACR50	φ : autres paramètres
		ASPIRE [Smolen <i>et al.</i> , 2006; St Clair <i>et al.</i> , 2004]		φ
		START [Rahman <i>et al.</i> , 2007]		↑
		Nozaki <i>et al.</i> , 2018		↑
		Cohen <i>et al.</i> , 2019		↑
Pedersen <i>et al.</i> , 2020		↑		

Médicaments pour lesquels les indications de remboursement actuelles ne permettent pas de répondre aux besoins cliniques exprimés par les cliniciens consultés			
Médicament (indication)	Besoin non comblé	Données à l'appui (efficacité)	Direction de l'effet
Infliximab (AJI)	Permettre l'administration à une fréquence supérieure à toutes les 8 semaines (induction toutes les 4 semaines puis espacement progressif) (100 % des patients)	s.o.	n/a
Certolizumab (PAR, SA, arthrite psoriasique)	Permettre l'administration tous les 10 à 12 jours plutôt que tous les 14 jours (5 % des patients)	s.o. (uniquement des études évaluant l'efficacité d'une dose de 200 mg ou 400 mg répertoriées)	n/a
Golimumab SC (PAR, SA, arthrite psoriasique)	Permettre l'administration toutes les 3 semaines plutôt que toutes les 4 semaines (5 % des patients)	s.o. (uniquement des études évaluant l'efficacité d'une dose de 50 mg ou 100 mg répertoriées)	n/a
Tocilizumab IV (PAR)	Permettre l'administration toutes les 3 semaines plutôt que toutes les 4 semaines (5 % des patients)	s.o.	n/a
Tocilizumab (AJI)	Permettre une augmentation de doses jusqu'à 12 mg/kg chez les patients avec contrôle incomplet de la maladie (rare – maladie réfractaire)	s.o.	n/a
Ustékinumab (arthrite psoriasique)	Permettre une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (5 % à 10 % des patients)	PSUMMIT-1 [Kavanaugh <i>et al.</i> , 2015]	↑
		Azuaga <i>et al.</i> , 2020	↑
Sécukinumab (arthrite psoriasique)	Permettre une augmentation de la dose jusqu'à 450 mg par mois (5 % à 10 % des patients)	Phung <i>et al.</i> , 2019	↑

↑ : amélioration de l'efficacité à la suite de l'intensification posologique; φ : bénéfices incertains, manque de cohérence des résultats; s.o. : sans objet.

2.6 Perspective d'autres parties prenantes

En plus des associations de patients et des cliniciens, plusieurs autres parties prenantes ont souligné dans leurs communications le bien-fondé des travaux d'évaluation de la pertinence de réviser les indications reconnues aux fins de remboursement des médicaments biologiques.

L'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) a fait part des problématiques rencontrées sur le terrain par les pharmaciens en raison du décalage existant entre les indications de remboursement et la pratique clinique courante. Il arrive que les doses supplémentaires fournies par l'intermédiaire des programmes de soutien aux patients ne soient pas consignées au Dossier santé du Québec (DSQ); ces informations incomplètes au dossier pharmacologique du patient sont susceptibles de compromettre la qualité des services fournis.

Des communications du Forum canadien des biosimilaires, de Biosimilaires Canada et de plusieurs fabricants de médicaments biologiques ont également rapporté les conséquences possibles de l'interdiction pour les fabricants de biosimilaires de fournir de l'aide financière aux patients. La possibilité que des patients aient à se rendre à l'hôpital pour recevoir des doses additionnelles de leur traitement a notamment été mentionnée. Il a été également demandé de mettre un accent particulier sur les éléments relatifs aux besoins de santé et à la valeur thérapeutique plutôt que sur les aspects pharmacoéconomiques en raison des ententes financières confidentielles conclues avec le MSSS. Des fabricants rappellent les conséquences des fréquentes pertes de réponse aux traitements, se traduisant par une progression des maladies, la survenue de complications évitables et une augmentation de l'utilisation des ressources de santé qui implique un fardeau financier additionnel pour le système de santé.

DISCUSSION

Les présents travaux ont pour objectif d'éclairer le MSSS quant au bien-fondé scientifique et clinique de procéder à une intensification de la posologie des médicaments biologiques, une pratique bien établie depuis plusieurs années au Québec. Il a été demandé de déterminer si cette pratique est appuyée par la littérature scientifique d'une façon globale, c'est-à-dire en considérant tous les agents biologiques inscrits aux fins de remboursement dans toutes les indications considérées, sans nécessairement focaliser les travaux sur les agents biologiques dont les indications de remboursement actuelles ne sont pas alignées sur la pratique clinique. Une revue rapide de la littérature a ainsi été réalisée pour répondre aux questions de recherche suivantes :

1. Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives à l'ajustement posologique des médicaments biologiques employés en gastroentérologie, en rhumatologie et en dermatologie?
2. Quelle est l'efficacité d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration d'un agent biologique en gastroentérologie, en rhumatologie et en dermatologie?
3. Quels sont les effets indésirables associés à une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration d'un agent biologique en gastroentérologie, en rhumatologie et en dermatologie?

Les guides, revues systématiques et études repérés lors de la revue de la littérature documentant l'efficacité et l'innocuité de l'intensification posologique sont globalement de faible qualité méthodologique. Les données à l'appui d'une telle pratique sont principalement de nature observationnelle, elles sont majoritairement issues d'analyses rétrospectives ou de phases de prolongation non comparatives d'essais à répartition aléatoire. Ces devis consistent le plus souvent en une comparaison du taux de réponse au traitement à la suite de l'intensification posologique par rapport à la réponse obtenue avec la posologie standard. Les analyses statistiques réalisées sont exploratoires. L'ensemble de ces données indiquent que l'intensification posologique des traitements biologiques chez des patients ne répondant pas adéquatement à la posologie standard de leur médicament permet de procurer des bénéfices en termes de réponse clinique, chez une proportion variable mais généralement appréciable de patients. Une majorité de patients, généralement de l'ordre de 50 à 60 %, répondent à une telle intensification tant en gastroentérologie qu'en dermatologie et en rhumatologie; il arrive toutefois que cette proportion soit moindre ou plus élevée. Ces résultats sont généralement cohérents d'un médicament à l'autre, quelle que soit la pathologie considérée, et sont corroborés par l'expérience clinique rapportée par les experts consultés.

Dans quelques études, les données disponibles comparent la posologie standard à la posologie optimisée d'emblée chez des patients qui ne sont pas en échec de traitement. Les résultats de ces études révèlent une absence de différence ou des bénéfices incriminaux marginaux pour la posologie optimisée. Leur validité externe est toutefois

entachée puisqu'un clinicien ne prescrirait généralement pas une posologie intensifiée à des patients n'étant pas en échec de traitement ou ne présentant pas une maladie sévère. C'est toutefois sur la base de ces études que les monographies de produit de certains médicaments indiquent qu'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration peut être envisagée. Les gains d'efficacité de ces plus hautes doses chez des patients non sélectionnés sont trop marginaux pour justifier le recours d'emblée à de telles posologies. Toutefois, l'intégration de ces posologies accrues dans certains essais pivots en a fait une option d'intérêt pour les patients ayant une réponse inadéquate et pour qui les alternatives thérapeutiques sont trop limitées pour envisager un changement de traitement.

Finalement, l'efficacité et l'innocuité d'une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration des agents biologiques n'ont pas été évaluées dans des études de bonne qualité conçues spécifiquement à cette fin. La validité de telles pratiques a été établie sur la base de données observationnelles et de l'expérience clinique. D'ailleurs, de nombreuses publications ayant pour objectif d'apprécier les habitudes de prescription des médicaments biologiques rapportent la fréquence importante des modifications posologiques de ces médicaments. Ces dernières consistent à augmenter ou diminuer la dose ou la fréquence d'administration afin de maximiser les bénéfices, dans le cas de l'intensification thérapeutique, et d'accroître la balance des bénéfices par rapport aux risques et aux coûts, dans le cas de l'espacement thérapeutique. D'autres publications étudient le lien potentiel entre les concentrations sériques des médicaments ou la présence d'anticorps dirigés contre eux (immunogénicité) et l'efficacité thérapeutique. Enfin, certaines tentent de déterminer les autres facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité des agents biologiques.

Les conséquences économiques de telles pratiques n'ont pas été évaluées dans le présent état des connaissances. Or, l'intensification posologique, qui consiste à administrer le médicament à une dose ou à une fréquence plus importante, se traduit inévitablement par une augmentation importante des coûts liés à l'utilisation de ces médicaments onéreux. L'intensification posologique vise l'atteinte d'une rémission et la prévention de complications souvent irréversibles. Ces dernières s'accompagnent elles-mêmes d'un lourd fardeau de morbidité et, par conséquent, d'un besoin accru en soins de santé et d'autres conséquences importantes sur le plan sociétal. Les coûts additionnels devraient donc idéalement être comparés aux coûts des complications et autres conséquences évitées. Il convient également de considérer qu'une proportion de patients, dont l'ampleur semble variable, reçoit son traitement biologique à une dose ou à une fréquence d'administration réduite. Il s'agit d'une pratique qui n'était pas non plus considérée lors de l'analyse de l'impact budgétaire des agents biologiques lors de leur inscription et qui n'a par ailleurs pas été abordée dans les présents travaux.

CONCLUSION

L'intensification posologique des agents biologiques est une pratique qui répond au besoin d'individualisation de la thérapie en vue d'en optimiser l'efficacité; le recours à cette pratique s'explique notamment par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques très variables de ces médicaments. L'efficacité et l'innocuité d'une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration des agents biologiques n'ont pas été évaluées dans des études de bonne qualité conçues spécifiquement à cette fin. La validité d'une telle pratique a été établie par l'expérience clinique, qui est corroborée par des données observationnelles et des publications documentant la fréquence et l'efficacité de telles modifications posologiques. Il est anticipé que tous les patients ne pourront bénéficier d'une telle pratique; toutefois, il n'existe pas de facteurs clairement définis permettant de prédire quels patients sont les plus susceptibles d'en bénéficier. Ainsi, c'est généralement en tentant une telle intensification qu'il est possible de déterminer si c'est une pratique appropriée pour un patient donné.

L'intensification posologique des agents biologiques se traduit inévitablement par une augmentation importante des coûts liés à l'utilisation de ces médicaments onéreux. Ces coûts devraient toutefois être mis en perspective avec les complications et autres conséquences évitées. Il faudrait également considérer la proportion potentiellement non négligeable de patients atteints de maladies rhumatologiques et dermatologiques qui, à l'inverse, recevraient leur agent biologique à des doses réduites ou selon des intervalles d'administration accrus.

RÉFÉRENCES

- Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(1):e30275.
- AbbVie. Monographie avec renseignements destinés aux patients – Humira (adalimumab injectable). Saint-Laurent, Qc : Corporation AbbVie; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061691.PDF.
- AbbVie. Monographie avec renseignements destinés aux patients – Skyrizi (risankizumab injectable). Saint-Laurent, Qc : Corporation AbbVie; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062835.PDF.
- Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1296-307.e5.
- Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al. EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021;76(4):988-1009.
- Alberta Health. Interactive Drug Benefit List (iDBL) [site Web]. Edmonton, AB : Alberta Health; 2021. Disponible à : https://www.ab.bluecross.ca/dbl/idbl_main1.php.
- Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(3):464-83.
- Amgen Canada. Monographie de produit – ENBREL (étanercept). Thousand Oaks, CA; Mississauga, ON : Immunex Corporation; Amgen Canada Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061222.PDF.
- Amgen Canada. Monographie de produit – AMGEVITA (adalimumab injection). Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063771.PDF.
- Amgen Canada. Monographie de produit – RIABNI (rituximab pour injection). Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2021c. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061678.PDF.
- Amgen Canada. Monographie de produit – AVSOLA (Infliximab pour injection). Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057098.PDF.
- Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of 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.

- Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, Rodriguez-Arboleya L, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology* 2007;46(3):529-32.
- Azuaga AB, Frade-Sosa B, Laiz A, Estrada P, Prior-Español A, Horcada L, et al. Effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis in a real-world, multicenter study. *Clin Rheumatol* 2020;39(10):2963-71.
- Bagel J, Glick B, Wu JJ, Chopra I, Song X, Brouillette M, et al. Dose escalation and associated costs in biologic treatment of psoriasis based on real-world data.
- Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, Minar P, Fukuda T, Dong M, et al. Improved population pharmacokinetic model for predicting optimized infliximab exposure in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(3):429-39.
- BC PharmaCare. BC PharmaCare Formulary Search. Victoria, BC : Ministry of Health (British Columbia); 2021. Disponible à : <https://pharmacareformularysearch.gov.bc.ca/>.
- Bewley A, Miglio C, Tian H, Gilloteau I, Whitehead J, Hermans R. Dose increase beyond labelled dose of biologics is associated with incremental pharmacy costs: Results from a real-world study in the UK. *J Dermatolog Treat* 2019;30(4):376-82.
- BGP Pharma. Monographie de produit – Hulio (adalimumab injectable). Etobicoke, ON : BGP Pharma ULC; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059221.PDF.
- Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):674-84.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017a;389(10086):2287-303.
- Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, Reich K. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol* 2017b;77(5):855-62.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(9):736-43.
- Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(4):650-60.

- Brezinski EA et Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: A systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7(4):e33486.
- Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de produit – ORENCIA (abatacept pour injection). Montréal, Qc : Bristol-Myers Squibb Canada; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053470.PDF.
- Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg* 2016;20(5):375-431.
- Casasola-Vargas J, Flores-Alvarado D, Silveira LH, Sicsik-Ayala S, Reyes-Cordero G, Villanueva Quintero G, et al. Recommendations of the Mexican College of Rheumatology for the management of psoriatic arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2021;17(10):611-21.
- Celltrion Healthcare. Monographie avec renseignements destinés aux patients – INFLECTRA (infliximab pour injection). Incheon, République de Corée : Celltrion Healthcare Co. Ltd.; 2020a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057502.PDF.
- Celltrion Healthcare. Monographie de produit – Truxima (Rituximab pour injection). Incheon, République de Corée : Celltrion Healthcare Co. Ltd.; 2020b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057806.PDF.
- Chao YS et Visintini S. Biologics dose escalation for the treatment of inflammatory bowel disease: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2018. Disponible à : <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC1005%20Biologics%20IBD%20Final%20Revised.pdf>.
- Chaparro M, Guerra I, Iborra M, Cabriada Nuño JL, Bujanda L, Taxonera C, et al. Correlation between adalimumab serum levels and remission after the induction phase in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2015;148(4 Suppl 1):S107-8 [abstract 538].
- Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: Antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(9):971-86.
- Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intestinal Res* 2017;15(1):7-37.
- Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al. Systematic review and meta-analysis: Optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-86.

- Christie A, Davidson J, Brennan M, Duncan J, Malik G, Healy K. G135 High dose infliximab in juvenile idiopathic arthritis: A Scottish experience. *Arch Dis Child* 2019;104(Suppl 2):A55.
- Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA treatment recommendations: An update from the 2020 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol Suppl* 2021;97:65-6.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71.
- Cohen SB, Kremer JM, Dandreo KJ, Reed GW, Magner R, Shan Y, et al. Outcomes of infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(9):2501-8.
- Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol* 2018;37(2):549-53.
- Curtis JR, Chen L, Luijckens K, Navarro-Millan I, Goel N, Gervitz L, Weinblatt M. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 mg to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: An analysis of individual patient-level data. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2203-8.
- Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French Society for Rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-50.
- De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083-101.
- Del Alcazar E, Ferran M, Lopez-Ferrer A, Notario J, Vidal D, Riera J, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab 90 mg in patients weighing 100 kg or less: A retrospective, observational, multicenter study. *J Dermatolog Treat* 2020;31(3):222-6.
- Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compennolle G, Tops S, et al. Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(12):1937-46.e8.
- Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZ, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(6):659-67.

- Eli Lilly Canada. Monographie – TALTZ (ixékizumab). Toronto, ON : Eli Lilly Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061682.PDF.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2272-83.
- Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R, Bliddal H, Marie Bartels E. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):144-51.
- Esposito M, Gisondi P, Conti A, Giunta A, del Giglio M, Di Mercurio M, et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):863-9.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: A predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(5):297-308.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(12):1211-28.
- Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, Terdiman JP. AGA Clinical Practice Guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-508.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-61.
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153(3):827-34.
- Fleming P et Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):62-9.e1.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(7):924-39.

- Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(10):1714-21.
- Fresenius Kabi Canada. Monographie de produit – Idacio (Adalimumab injectable). Toronto, ON : Fresenius Kabi Canada Ltée; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059156.PDF.
- Gambardella A, Licata G, Sohr A. Dose adjustment of biologic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in the real world: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(4):1141-56.
- Gisoni P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):774-90.
- Gniadecki R, Leonardi CL, Gordon KB, Gu Y, Geng Z, Nader A, Teixeira HD. Long-term optimization of outcomes with flexible adalimumab dosing in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(8):1297-304.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700-12.
- Guberna L, Nyssen OP, Chaparro M, Gisbert JP. Frequency and effectiveness of empirical anti-TNF dose intensification in inflammatory bowel disease: Systematic review with meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(10):2132.
- Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(2):313-6.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017;11(7):769-84.
- Harrison MB et van den Hoek J, pour le Canadian Guideline Adaptation Study Group. CAN-IMPLEMENT©: A guideline adaptation and implementation planning resource. Kingston, ON : Queen's University School of Nursing et Canadian Partnership Against Cancer; 2012. Disponible à : https://content.cancerview.ca/download/cv/treatment_and_support/cancer_guidelines_resource_centre_microsite/documents/canimplementguidelinespdf?attachme nt=0.
- Hemperly A et Vande Castele N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(8):929-42.

- Hoffmann-La Roche. Monographie – ACTEMRA (tocilizumab). Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limited/Limitée; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059739.PDF.
- Hoffmann-La Roche. Monographie de produit – Rituxan (rituximab). Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limited/Limitée; 2021b. Disponible à : https://www.rochecanada.com/PMs_Fr/Rituxan/RituxanIV_PM_F.pdf.
- Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatol Ther* 2020;33(2):e13243.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Intensification posologique des agents biologiques. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stelara^{MC} – Colite ulcéreuse. Inscription – Avec conditions. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2020/Stelara_2020_04.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Avis transmis à la ministre en février 2020. Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stelara^{MC} – Maladie de Crohn. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Stelara_2017_10.pdf.
- Janssen Inc. Monographie de produit – REMICADE (infliximab pour injection). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063449.PDF.
- Janssen Inc. Monographie de produit – STELARA (injection d'ustekinumab). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063189.PDF.
- Janssen Inc. Monographie de produit – SIMPONI (injection de golimumab). Toronto, ON : Janssen Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052236.PDF.
- Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(12):1739-49.

- Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1000-6.
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013;74(3):538-46.
- Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):964-75.
- Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1129-35.
- Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319-29.
- Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol* 2012;166(4):861-72.
- Kobayashi D, Ito S, Takai C, Hasegawa E, Nomura Y, Otani H, et al. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2018;28(4):599-605.
- Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke WH, Borradori L, Conrad C, et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016;232(4):385-406.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- Langley RG, Papp K, Gooderham M, Zhang L, Mallinckrodt C, Agada N, et al. Efficacy and safety of continuous every-2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase III trial (IXORA-P). *Br J Dermatol* 2018;178(6):1315-23.

- Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1371-83.
- Lansang P, Lam JM, Marcoux D, Prajapati VH, Spring S, Lara-Corrales I. Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section III: Treatment options for pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019a;23(5_suppl):19S-31S.
- Lansang P, Lara-Corrales I, Bergman JN, Hong CH, Joseph M, Kim VH, et al. Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section IV: Consensus statements on the assessment and management of pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019b;23(5_suppl):32S-39S.
- Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): Results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):731-41.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
- Llamas-Velasco M, Baniandres O, Rivera R, Reymundo Jimenez A, Hospital M, Garcia Zamora E, et al. A retrospective, observational multicenter study of 141 patients treated with ustekinumab 90 mg. *Dermatol Ther* 2020;33(4):e13678.
- Loftus EV, Colombel J-F, Feagan B, Vermeire S, Sandborn W, Sands B, et al. Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. *J Crohns Colitis* 2017;11(suppl_1):S182-3 [abstract P209].
- Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):320-48.
- Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmarti R, Tornero J, Rosas J. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38(6):975-83.
- Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, Ding N, Kamm MA, Lust M, et al. Systematic review: Efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(3):249-66.
- Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(6):620-8.

- Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1029-72.
- Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C. Subcutaneous biological treatments for moderate to severe psoriasis: Interpreting safety data by network meta-analysis. *Drugs Real World Outcomes* 2015;2(1):23-7.
- Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: Consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(11-12):1037-53.
- Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic review and meta-analysis: Serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(5):619-25.
- Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: A retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):502-9.e1.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):40-7.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for treating moderate rheumatoid arthritis after conventional DMARDs have failed. Technology appraisal guidance [TA715]. Londres, Angleterre : NICE; 2021a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta715>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA718]. Londres, Angleterre : NICE; 2021b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. Technology appraisal guidance [TA375]. Londres, Angleterre : NICE; 2021c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance [TA445]. Londres, Angleterre : NICE; 2020a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445>.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA485]. Londres, Angleterre : NICE; 2020b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta485>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA596]. Londres, Angleterre : NICE; 2019. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta596>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. Technology appraisal guidance [TA373]. Londres, Angleterre : NICE; 2018a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA511]. Londres, Angleterre : NICE; 2018b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534]. Londres, Angleterre : NICE; 2018c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Golimumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA497]. Londres, Angleterre : NICE; 2018d. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta497>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA442]. Londres, Angleterre : NICE; 2017a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. Technology appraisal guidance [TA180]. Londres, Angleterre : NICE; 2017b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: Assessment and management. Clinical guideline [CG153]. Londres, Angleterre : NICE; 2017c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spondyloarthritis in over 16s: Diagnosis and management. NICE guideline [NG65]. Londres, Angleterre : NICE; 2017d. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-spondyloarthritis>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA220]. Londres, Angleterre : NICE; 2016a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta220>.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA383]. Londres, Angleterre : NICE; 2016b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA350]. Londres, Angleterre : NICE; 2015a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Technology appraisal guidance [TA238]. Londres, Angleterre : NICE; 2015b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. Technology appraisal guidance [TA103]. Londres, Angleterre : NICE; 2014a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. Technology appraisal guidance [TA195]. Londres, Angleterre : NICE; 2014b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta195>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199]. Londres, Angleterre : NICE; 2014c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. Technology appraisal guidance [TA146]. Londres, Angleterre : NICE; 2014d. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Technology appraisal guidance [TA134]. Londres, Angleterre : NICE; 2010. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134>.
- Novartis Pharma Canada. Monographie de produit – COSENTYX (secukinumab). Dorval, Qc : Novartis Pharma Canada inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063408.PDF.
- Nozaki Y, Nagare Y, Ashida C, Tomita D, Okada A, Inoue A, et al. Infliximab dose adjustment can improve the clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients: REVIVE study results. *Biologics* 2018;12:171-82.
- Ontario Drug Benefit Program. Drugs funded by Ontario Drug Benefit (ODB) Program – E-Formulary [site Web]. Toronto, ON : Ministry of Health; 2021. Disponible à : https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf_eformulary.aspx.

- Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intestinal Res* 2019;17(3):285-310.
- Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(3):e1-e34.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(9):1655-68.e3.
- Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):269-75.
- Papp K, Maari C, Cauthen A, Gooderham M, Spelman L, Yamanaka K, et al. An indirect comparison of long-term efficacy of every-2-week dosing vs. recommended dosing of ixekizumab in patients who had static Physician's Global Assessment > 1 at week 12. *Br J Dermatol* 2020;183(1):52-9.
- Papp K, Blauvelt A, Sullivan J, Tada Y, Polzer P, Mallbris L, et al. Ixekizumab—An effective and safe treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis in patients previously treated with other IL-17 inhibitors: Results from IXORA-P. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2019;4(4):180-5.
- Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol* 2018;178(3):674-81.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-84.
- Park EJ, Kim H, Jung SM, Sung YK, Baek HJ, Lee J. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs for inflammatory arthritis in Korea: Results of a Korean Expert Consensus. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):41-59.
- Park JJ, Yang SK, Ye BD, Kim JW, Park DI, Yoon H, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intestinal Res* 2017;15(1):38-67.
- Patrizi A, Costanzo A, Patruno C, Busa VM, Chiricozzi A, Girolomoni G. Unmet needs in atopic dermatitis management: An expert consensus. *J Dermatolog Treat* 2021 [Epub ahead of print].
- Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(12):2568-76.

- Pedersen L, Szecsi PB, Johansen PB, Bjerrum PJ. Evaluation of therapeutic drug monitoring in the clinical management of patients with rheumatic diseases: Data from a retrospective single-center cohort study. *Biologics* 2020;14:115-25.
- Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):838-46.e2.
- Pfizer Canada. Monographie – Abrilada (adalimumab injectable). Kirkland, Qc : Pfizer Canada SRI; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062386.PDF.
- Pfizer Canada. Monographie de produit – RUXIENCE (rituximab pour injection). Kirkland, Qc : Pfizer Canada SRI; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057185.PDF.
- Phung M, Ighani A, Georgakopoulos JR, Vender R, Giroux L, Lansang P, Yeung J. Off-label high-dose secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2019;23(4):391-3.
- Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1633-53.
- Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: Loss of response and requirement of anti-TNFalpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2017;52(5):535-54.
- Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1233-8.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments - 18 août 2021. Québec, Qc : RAMQ; 2021. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2021-08-18-fr.pdf>.
- Reich K, Körber A, Mrowietz U, Sticherling M, Sieder C, Früh J, Bachhuber T. Secukinumab 2-weekly vs. 4-weekly dosing in patients with plaque-type psoriasis: results from the randomized GAIN study. *Br J Dermatol* 2021;184(5):849-56.
- Reich K, Puig L, Szepietowski JC, Paul C, Lacour JP, Tsianakas A, et al. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the randomized, open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol* 2020;182(2):304-15.
- Reich K, Puig L, Mallbris L, Zhang L, Osuntokun O, Leonardi C. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: Results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(7):1196-207.

- Reich K, Puig L, Paul C, Kragballe K, Luger T, Lambert J, et al. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: The TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;170(2):435-44.
- Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):539-47.e2.
- Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: A systematic review with meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(11):1302-15.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(6):717-34.
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(1):80-4.e2.
- Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(2):188-202.
- Saeki H, Terui T, Morita A, Sano S, Imafuku S, Asahina A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol* 2020;47(3):201-22.
- Samsung Bioepis. Monographie de produit – HADLIMA (Injection d'adalimumab). Incheon, République de Corée : Samsung Bioepis Co., Ltd; 2021. Disponible à : https://www.merck.ca/static/pdf/HADLIMA-PM_F.pdf.
- Samsung Bioepis. Monographie de produit – BRENZYS (Injection d'étanercept). Incheon, République de Corée : Samsung Bioepis Co., Ltd; 2020a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058002.PDF.
- Samsung Bioepis. Monographie de produit – RENFLEXIS (Infliximab pour injection). Incheon, République de Corée : Samsung Bioepis Co., Ltd; 2020b. Disponible à : https://www.merck.ca/static/pdf/RENFLEXIS-PM_F.pdf.
- Sandoz Canada. Monographie de produit – Erelzi (Étanercept). Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064459.PDF.
- Sandoz Canada. Monographie de produit – Hyrimoz (Adalimumab). Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063133.PDF.
- Sandoz Canada. Monographie de produit – RIXIMYO (rituximab pour injection). Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2021c. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062184.PDF.

- Sanofi-aventis Canada. Monographie de produit – DUPIXENT (Dupilumab injectable). Laval, Qc : Sanofi-aventis Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062829.PDF.
- Sanofi-aventis Canada. Monographie de produit – KEVZARA (sarilumab). Laval, Qc : Sanofi-aventis Canada Inc.; 2019. Disponible à : <https://products.sanofi.ca/fr/kevzara-fr.pdf>.
- Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Yamaguchi R, et al. Assessment of the effectiveness of golimumab 50-mg and 100-mg regimens in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Mod Rheumatol* 2015;25(4):528-33.
- Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020;158(1):189-99.
- Shah R, Hoffman GR, El-Dallal M, Goldowsky AM, Chen Y, Feuerstein JD. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumour necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2020;14(8):1057-65.
- Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(4):783-92.
- Shimizu H, Kobayashi H, Kanbori M, Ishii Y. Effect of golimumab dose escalation in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Post-hoc analysis of post-marketing surveillance data. *Rheumatol Ther* 2020;7(2):311-25.
- Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021;76(4):1053-76.
- Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, Lereun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: A network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol* 2015;172(2):504-12.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5-32.
- Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258-65.
- Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Farrior S, Callejas S, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(10):1708-13.

- Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: A rapid update. *Br J Dermatol* 2020;183(4):628-37.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):685-99.
- Smolen JS, van Vollenhoven R, Kavanaugh A, Strand V, Vencovsky J, Schiff M, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the Rheumatoid Arthritis Prevention Of Structural Damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):245.
- Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: The RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009a;68(6):797-804.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009b;374(9685):210-21.
- Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):702-10.
- Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(2):145-65.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1451-9.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):1055-64.

- Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: Results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):R170.
- Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(8):1128-34.
- Syversen SW, Goll GL, Jorgensen KK, Sandanger O, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during infliximab induction on disease remission in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(17):1744-54.
- Takeda Canada. Monographie de produit – Entyvio (Vedolizumab). Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059213.PDF.
- Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Clinical efficacy, radiographic, and safety results of golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Final results of the GO-MONO trial through week 120. *Mod Rheumatol* 2018;28(5):770-9.
- Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: Results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1488-95.
- Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* 2019;22(3):340-56.
- Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(10):1749-55.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol* 2016;26(3):323-30.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):817-24.
- Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, Paintaud G. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):523-9.

- Thaçi D, Simpson EL, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci* 2019;94(2):266-75.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of tnf inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015;29(4):241-58.
- Torre Alonso JC, Diaz Del Campo Fontecha P, Almodovar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2018;14(5):254-68.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4-22.
- Turkmen M et Dogan S. Certolizumab pegol in the treatment of psoriasis: Real-life data. *Dermatol Ther* 2021;34(3):e14929.
- UCB Canada. Monographie de produit – CIMZIA (certolizumab pegol injection). Oakville, ON : UCB Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054169.PDF.
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-91.
- Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: Long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):922-9.
- Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1218-21.
- Van Herwaarden N, Van Den Bemt BJ, Wientjes MH, Kramers C, Den Broeder AA. Clinical utility of therapeutic drug monitoring in biological disease modifying anti-rheumatic drug treatment of rheumatic disorders: A systematic narrative review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13(8):843-57.
- Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis* 2021;15(2):171-94.
- Vena GA, Galluccio A, De Simone C, Mastrandrea V, Buquicchio R, La Greca S, et al. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: The Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(1):227-33.

- Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):412-24.
- Wade JR, Parker G, Kosutic G, Feagen BG, Sandborn WJ, Laveille C, Oliver R. Population pharmacokinetic analysis of certolizumab pegol in patients with Crohn's disease. *J Clin Pharmacol* 2015;55(8):866-74.
- Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90(2):190-8.
- Ward MG, Kariyawasam V, Mogan SB, Blaker PA, Patel KP, Pantelidou M, et al. Clinical utility of measuring adalimumab trough levels and antibodies to adalimumab in patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(Suppl 2):100-1.
- Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(10):1599-613.
- Warman A, Straathof JW, Derijks LJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: Results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(3):242-8.
- Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):275-84.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(1):151-68.
- Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget* 2017;8(65):108480-91.
- Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014;24(5):715-24.
- Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological therapies for atopic dermatitis: A systematic review. *Dermatology* 2021;237(4):542-52.
- Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther* 2008;30(11):1939-55.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

