

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

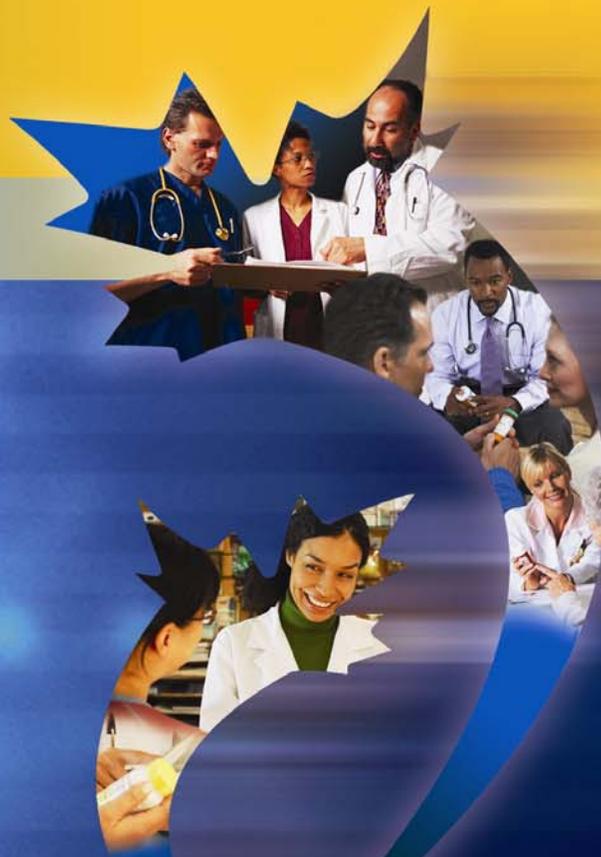


Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

PCEM
mars 2008

Adalimumab
Humira® – Abbott Laboratories Limited
Indication – maladie de Crohn



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments. *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : adalimumab (Humira® – Abbott Laboratories Ltd.), indication – maladie de Crohn* [mars 2008]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

**Aperçu des examens clinique et
pharmacoeconomique du PCEM**

Adalimumab

Humira[®] — Abbott Laboratories Ltd.

Indication — maladie de Crohn

mars 2008

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| ABRÉVIATIONS | i |
| L'EXAMEN EN BREF | ii |
| APERÇU | 1 |
| Contexte..... | 1 |
| Introduction | 1 |
| Examen clinique..... | 2 |
| Examen pharmacoéconomique | 10 |
| Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique..... | 13 |
| Recommandation finale du CCCEM — parue le 19 décembre 2007..... | 14 |
| ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM | 15 |
| Méthode | 15 |
| ANNEXE II : DÉROULEMENT DES ESSAIS CLINIQUES CLASSIC II ET CHARM | 17 |
| Déroulement de l'essai clinique CLASSIC II (source : dossier présenté par le fabricant) ¹⁷ | 17 |
| Déroulement de l'essai clinique CHARM (source : dossier présenté par le fabricant) ¹⁷ | 18 |
| ANNEXE III : CRITÈRES DE JUGEMENT | 19 |
| Indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) | 19 |
| Questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) | 20 |
| RÉFÉRENCES | 21 |

ABRÉVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| CDAI | indice d'activité de la maladie de Crohn |
| ECR | essai clinique comparatif et randomisé |
| EI | effet indésirable |
| EIG | effet indésirable grave |
| IBDQ | questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire |
| IC | intervalle de confiance |
| NNT | nombre de patients nécessaire à traiter |
| pmIT | principe modifié de l'intention de traitement |
| QALY | année de vie pondérée par la qualité |
| RC-70/100 | réponse clinique (baisse de 70 ou 100 points du score CDAI) |
| TNF | facteur de nécrose tumorale |

L'EXAMEN EN BREF

Adalimumab (Humira®) — recommandation finale du CCCEM émise le 19 décembre 2007

Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament adalimumab (Humira®) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes participants dans une nouvelle indication. Vous trouverez ici, dans l'examen en bref, la recommandation finale, et ses motifs, du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), ainsi que l'information examinée par le CCCEM avant de formuler sa recommandation, dont le résumé des données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes et des renseignements transmis par le fabricant.

Recommandation du CCCEM

Le Comité recommande que l'adalimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, en cas de contre-indications ou de réponse insuffisante à une cure appropriée d'acide amino-5-salicylique et de corticostéroïdes ou d'une autre cure immunosuppressive. Le traitement commence par une dose d'induction de 160 mg, suivie de 80 mg deux semaines plus tard. La réponse thérapeutique à l'adalimumab devrait être évaluée quatre semaines après la première dose d'induction, en vertu d'un critère comme la diminution de 100 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI). La pleine couverture du traitement d'entretien par l'adalimumab devrait être réservée aux personnes qui répondent au traitement, tel qu'il est précisé ci-dessus, et à une dose maximale de 40 mg aux deux semaines.

Motifs de la recommandation

- L'adalimumab est d'efficacité supérieure à celle du traitement standard dans l'induction et le maintien de la rémission, et des études démontrent qu'il améliore des aspects de la qualité de vie pendant les phases d'induction et d'entretien du traitement.
- Il ne semble pas avantageux de poursuivre le traitement par l'adalimumab chez les patients qui ne répondent pas à la phase d'induction du traitement.
- Le coût annuel du traitement par l'adalimumab est de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ les années subséquentes, un coût beaucoup plus élevé que celui du traitement standard (corticostéroïdes, sulfasalazine et immunosuppresseurs), mais inférieur à celui de

l'infliximab (29 000 \$ la première année et 22 000 \$ par la suite). Celui-ci est un autre anti-TNF (agent dirigé contre le facteur de nécrose tumorale) employé dans cette indication. Selon l'évaluation économique du fabricant, l'adalimumab est économique par rapport à l'infliximab, et son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée est de 113 000 \$ en comparaison avec le traitement standard dans un horizon temporel de 56 semaines. Même si son coût supplémentaire de la QALY gagnée est supérieur au seuil généralement admis, l'infliximab est assuré par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la maladie de Crohn.

- Compte tenu qu'il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui évaluent l'impact de l'augmentation de la dose d'entretien d'adalimumab au-delà de 40 mg aux deux semaines, et que l'emploi des anti-TNF soulève des préoccupations au chapitre de l'innocuité, le Comité estime préférable de ne pas augmenter la dose au-delà de ce point.

Médicament

- Santé Canada a autorisé l'usage de l'adalimumab dans la réduction des signes et des symptômes de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, de l'adulte, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de réponse insuffisante au traitement classique.
- Le médicament est également indiqué dans la diminution des signes et des symptômes de la maladie de Crohn, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de perte de réponse ou d'intolérance à l'infliximab.
- Agent biologique anti-TNF, l'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie au TNF alpha.
- La posologie d'induction recommandée chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn est de 160 mg à une reprise, puis de 80 mg deux semaines plus tard. La posologie d'entretien recommandée est de 40 mg aux deux semaines, en commençant la 4^e semaine du traitement.

Maladie

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quelle partie de l'appareil digestif, de la bouche à la zone périanales. Elle est caractérisée par une inflammation transmurale et elle peut occasionner des complications systémiques et extradiigestives.

Examen clinique

- Les ECR à double insu sur l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, sont pris en considération dans le cadre d'une étude méthodique.
- Quatre ECR contre placebo satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique.
- Ce sont d'une part deux essais de quatre semaines sur la phase d'induction comptant à eux deux 624 participants, et d'autre part deux essais d'un an sur la phase d'entretien.
- Un des essais sur l'induction et un sur le traitement d'entretien ont recruté des patients dont la réponse à l'infliximab s'est estompée, ou qui sont intolérants à ce médicament.

Résultats

Essais cliniques sur l'induction (deux)

L'adalimumab amène une amélioration statistiquement significative de :

- la qualité de vie;
- le taux de rémission [nombre de patients nécessaire à traiter (NNT)=4 à 7].

Essais cliniques sur le maintien (deux)

Dans un essai, tous les patients sont traités, sans mécanisme d'insu, par l'adalimumab durant quatre semaines, après quoi les 499 patients ayant répondu et les 279 n'ayant pas manifesté de réponse sont randomisés dans les groupes du traitement d'entretien par l'adalimumab ou le placebo.

Chez les non-répondants :

- il n'y a pas de différences sous l'angle de la rémission après un an entre les personnes à qui on a administré l'adalimumab et les personnes ayant reçu le placebo.

Chez les répondants :

- l'adalimumab procure une amélioration statistiquement significative :
 - de la qualité de vie;
 - du taux de rémission (NNT=4);
 - du taux de cessation du corticostéroïde (NNT=4).

Dans l'autre essai, 55 patients sont randomisés dans les groupes sous adalimumab ou placebo. Après 56 semaines de traitement, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes des points de vue de :

- la qualité de vie;

- du taux de rémission (selon l'information inédite transmise par le fabricant) ;
- du taux de cessation du corticostéroïde.

Effets indésirables

- Dans les essais sur le maintien, tous les patients ont été traités par l'adalimumab, d'où la difficulté de départager les effets néfastes.
- La monographie du médicament souligne le risque d'incidents indésirables graves, notamment des infections et des néoplasies.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- Le coût annuel de l'adalimumab est de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ par la suite, un coût inférieur à celui de l'infliximab, à savoir 29 000 \$ la première année et 22 000 \$ ensuite. Le coût annuel des médicaments qui interviennent dans la prise en charge standard (< 1 700 \$) est plus bas que celui de l'adalimumab.
- Dans l'évaluation économique du fabricant, une analyse compare l'adalimumab au traitement standard dans un horizon temporel de 56 semaines, pour déboucher sur un coût supplémentaire de la QALY de 113 000 \$. La propre analyse du PCEM conclut que le coût de la QALY pourrait être plus élevé; à noter, toutefois, que l'adalimumab pourrait exercer des effets bénéfiques à long terme, non détectés dans cette période de 56 semaines.
- Dans une autre analyse, le fabricant compare entre eux l'adalimumab et l'infliximab, administrés à des personnes jamais traitées auparavant par un anti-TNF. Selon cette évaluation, l'adalimumab est moins coûteux que l'infliximab, et les patients à qui on l'a administré sont plus nombreux à jouir d'une rémission. Même si l'adalimumab est moins coûteux que l'infliximab, reste à savoir s'il est vraiment plus efficace que ce dernier.

Qu'est-ce que le PCEM?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu couvre le rapport d'examen clinique de l'adalimumab du PCEM, comptant 61 pages et 84 sources de référence, et le rapport d'examen pharmacoéconomique de l'adalimumab du PCEM, comptant 23 pages et 8 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir revu le présent document, le fabricant n'a pas demandé que de l'information soit tenue confidentielle.

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut se loger n'importe où dans le système digestif, de la bouche à la zone périanale. Caractérisée par une inflammation transmurale, elle peut occasionner des complications systémiques et extradigestives. Elle peut être qualifiée en fonction de son siège (p. ex., iléale terminale, colique, iléocolique ou digestive haute) ou selon la nature de la maladie (p. ex., inflammatoire, perforante, obstructive)¹. Bien qu'elle puisse se manifester à tous les âges, la maladie apparaît le plus souvent dans la vingtaine ou la trentaine. La maladie de Crohn est une affection chronique, incurable et récurrente. Quand les symptômes ont disparu ou qu'ils sont peu nombreux, le patient est en rémission clinique. La récurrence ou la recrudescence survient quand les symptômes de la maladie réapparaissent à la suite d'une période de rémission clinique.

Le traitement de la maladie de Crohn a un objectif double : induire la rémission et la maintenir. Le choix des modalités thérapeutiques est dicté par le siège et l'étendue de la maladie, ainsi que par la gravité des symptômes. Le traitement de première intention courant se compose d'aminosalicylates, d'antibiotiques ou de corticostéroïdes (budésone); le traitement de deuxième intention consiste en des corticostéroïdes (prednisone), alors que celui de troisième intention fait appel à un immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate); enfin, les agents biologiques dirigés contre le facteur de nécrose tumorale (TNF), soit l'infliximab et l'adalimumab, interviennent quand les autres options thérapeutiques ont échoué².

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie au TNF alpha humain. Il est indiqué dans la réduction des signes et symptômes de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, de l'adulte, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de réponse insuffisante au traitement classique, y compris les corticostéroïdes ou les

immunosuppresseurs. Le médicament est également indiqué dans la diminution des signes et des symptômes de la maladie de Crohn, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de perte de réponse ou d'intolérance à l'infliximab, autre anti-TNF.

L'adalimumab est offert en seringues remplies ou en stylos injecteurs. La posologie d'induction recommandée chez l'adulte souffrant de la maladie de Crohn est de 160 mg (en quatre injections le même jour ou en deux injections par jour pendant deux jours d'affilée), puis de 80 mg deux semaines plus tard. La posologie d'entretien recommandée est de 40 mg aux deux semaines en commençant la quatrième semaine. S'il y a recrudescence de la maladie, on peut envisager d'augmenter la dose. La monographie du médicament ne précise pas de dose maximale, tout en indiquant que le fait d'augmenter la dose à 40 mg toutes les semaines peut être bénéfique chez certains patients dont la réponse s'estompe.

Examen clinique

Objectif

Évaluer l'effet de l'adalimumab sur l'état de santé du patient, comparativement à des comparateurs appropriés et au placebo, dans le traitement de la maladie de Crohn en cas de réponse insuffisante au traitement classique (corticostéroïdes, immunosuppresseurs ou infliximab).

Méthode

L'annexe I renferme de l'information sur la méthodologie de l'examen clinique de l'adalimumab effectué par le PCEM.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

Tableau 1 : Critères de sélection

| Structure de l'essai clinique | Population à l'étude | Intervention | Comparateurs appropriés* | Paramètres d'intérêt (évalués selon une méthode valide) |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| ECR DI publié ou inédit | <p>Personnes souffrant de la maladie de Crohn, modérée ou grave.</p> <p>Des analyses de sous-groupes ont été effectuées dans la mesure du possible, selon la gravité de la maladie au moment de référence et selon les patients réfractaires ou intolérants à l'infliximab.</p> | Adalimumab en monothérapie ou avec d'autres médicaments, à des doses ne dépassant pas la posologie recommandée | <p>Infliximab</p> <p>Azathioprine</p> <p>6-mercaptopurine</p> <p>Méthotrexate</p> <p>Corticostéroïdes</p> <p>Placebo</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Taux de rémission • Délai de rémission et période de rémission • Qualité de vie • Reprise du travail • Amélioration symptomatique et taux de réponse • Incidence de sténose, chirurgie en raison de fistule, obstruction intestinale. • EIG, mortalité • Cessation du corticostéroïde • Hospitalisation (toutes causes confondues et en raison de la maladie) • Abandons et abandons pour cause d'EI • Taux de protéine C réactive • Formation d'anticorps contre adalimumab • EI |

EI=effets indésirables; DI=à double insu; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effets indésirables graves.

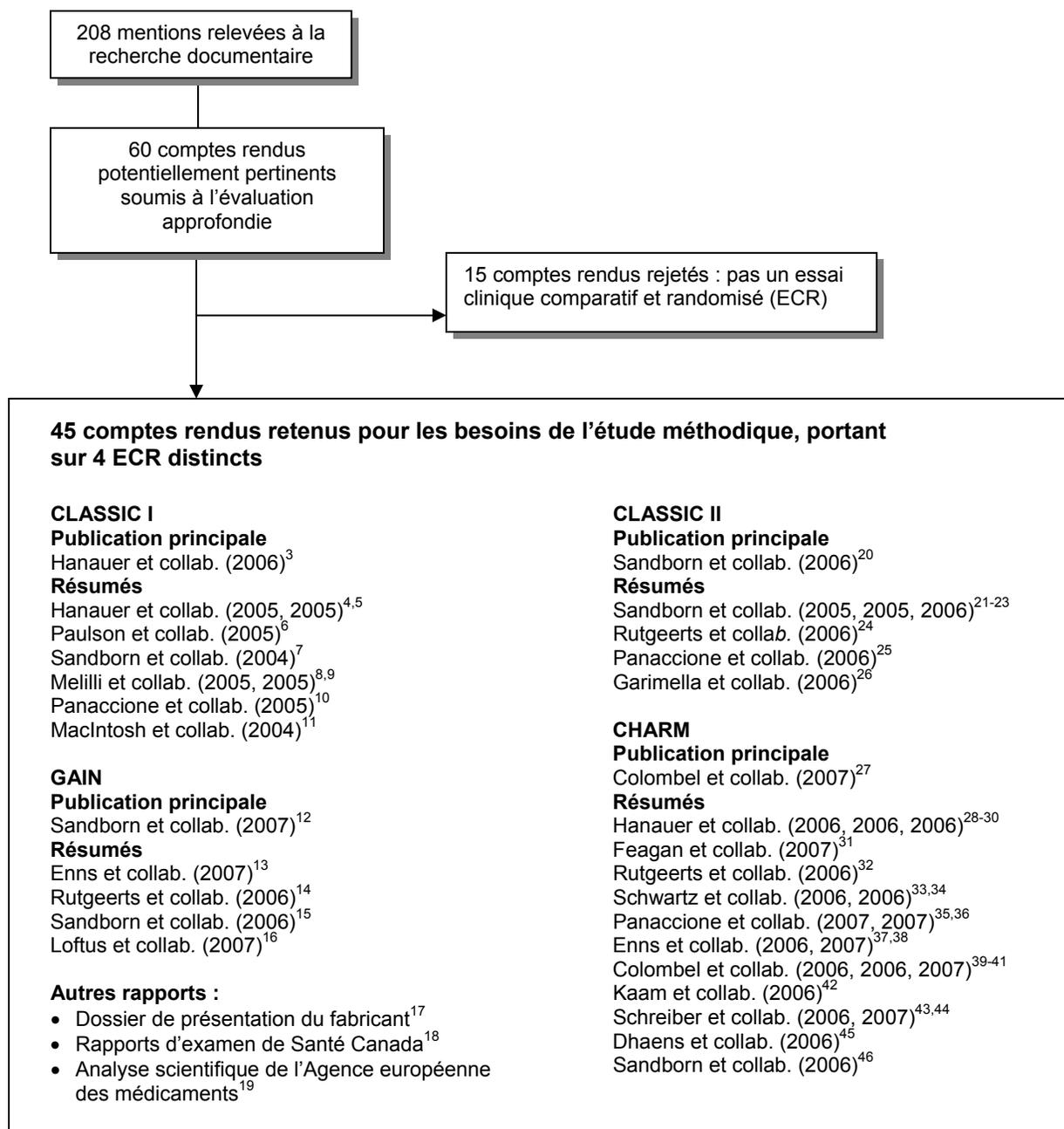
*Traitements courants offerts au Canada (traitements médicamenteux et autres interventions).

Note : Les définitions suivantes, établies en fonction de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CAI), ont cours ici : Rémission = CDAI <150; maladie de Crohn légère = CDAI 150-220; maladie de Crohn modérée = CDAI 221-300; maladie de Crohn grave = CDAI 301-450; maladie de Crohn très grave = CDAI >450.

Résultats

Recherche documentaire

Figure 1 : Ordinogramme QUOROM de la sélection des essais cliniques



Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés

Quatre ECR à double insu auprès de personnes souffrant de la maladie de Crohn, modérée ou grave, satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique du PCEM^{3,12,20,27}. Tous les essais comparent l'adalimumab au placebo. Deux d'entre eux sont des essais cliniques de quatre semaines sur l'induction (CLASSIC I : N=299, GAIN : N=325), les deux autres des essais cliniques d'un an sur le maintien (CLASSIC II : N=55; CHARM, répondants randomisés : N=499, non-répondants randomisés : N=279). L'essai CLASSIC II est la prolongation de CLASSIC I, la plupart des participants de CLASSIC I ont été admis à l'essai CLASSIC II, mais ils n'ont pas tous été soumis à la randomisation dans les groupes d'intervention. L'essai CLASSIC II (l'annexe II renferme le schéma du déroulement de l'essai) comporte une période de rodage de quatre semaines, sans mécanisme d'insu, durant laquelle les participants sont traités par l'adalimumab à raison de 40 mg aux deux semaines. Les personnes en rémission aux semaines 0 et 4 ont été de nouveau randomisées (N=55). Dans l'essai CHARM (l'annexe II renferme le schéma du déroulement de l'essai), tant les répondants que les non-répondants sont randomisés dans les groupes d'intervention après une période d'induction de quatre semaines sans mécanisme d'insu, mais l'analyse principale du fabricant ne porte que sur les répondants soumis à la randomisation (N=499).

Les essais cliniques GAIN et CHARM ont recruté des personnes dont la réponse à l'infliximab s'est estompée ou qui sont intolérants à ce médicament. L'essai CHARM a également recruté des personnes jamais traitées par un anti-TNF auparavant. Les autres essais s'en tiennent à des personnes jamais traitées par un anti-TNF auparavant. Les essais ont autorisé l'usage concomitant à une dose stable de corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs et d'autres médicaments prescrits pour traiter la maladie de Crohn.

Résumé des résultats

Les résultats de chacun des essais figurent au tableau 2.

Efficacité

Les résultats présentés ci-dessous sont issus de la comparaison entre le placebo et l'adalimumab à la posologie recommandée, soit 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2 pour induire la rémission, et 40 mg aux deux semaines pour la maintenir.

Essais cliniques sur l'induction

- La proportion des patients en rémission (CDAI<150) à la semaine 4 est plus élevée de façon statistiquement significative dans le groupe sous adalimumab que dans le groupe sous placebo dans les essais CLASSIC I [nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) (intervalle de confiance (IC) de 95 % : 4 (3 à 9)] et GAIN [NNT (IC de 95 %) : 7 (5 à 15)].
- Les résultats des deux essais cliniques sur l'induction font ressortir une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie sous l'influence de l'adalimumab, par rapport au placebo, mesurée la semaine 4 à l'aide du questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ). La différence moyenne entre les groupes est d'environ 14 points à l'échelle de 224 points. Pour plus de renseignements sur le questionnaire IBDQ, prière de consulter l'annexe III.

Essais cliniques sur le maintien

- Les résultats de l'essai CLASSIC II ne mettent pas en évidence d'amélioration statistiquement significative sous l'effet de l'adalimumab à la dose de 40 mg aux deux semaines, comparativement au placebo, des points de vue de la rémission, de la qualité de vie, de la cessation du corticostéroïde ou de la réponse RC-70/100 (baisse de ≥ 70 ou de ≥ 100 points de l'indice CDAI de référence). (Note : L'information sur la rémission provient de documents inédits transmis par le fabricant, et elle n'est pas la même que celle qui ressort des données publiées sur l'essai CLASSIC II.)
- Dans l'essai CHARM, la population des répondants randomisés est formée de personnes ayant manifesté une RC-70 à la semaine 4, après le traitement d'induction sans insu par l'adalimumab. Dans cette population, les personnes traitées par l'adalimumab sont plus nombreuses que les personnes sous placebo à jouir d'une rémission, et l'écart est statistiquement significatif à la semaine 56 [NNT (IC de 95 %) : 4 (3 à 6)]. Dans la population non répondante randomisée (soit, les personnes qui n'ont pas manifesté de RC-70 à la phase d'induction), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les personnes sous adalimumab et les personnes sous placebo quant au taux de rémission, sauf à la semaine 26.
- Les résultats de l'essai CHARM illustrent une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, mesurée à l'aide du questionnaire IBDQ à la semaine 56, grâce à l'adalimumab, par rapport au placebo [différence de changement moyenne (IC de 95 %) : 14,4 (4,2 à 24,5)]. Mais il n'y a pas de différence entre l'adalimumab et le placebo après 56 semaines sous l'angle des résultats du volet sur l'état physique du SF-36 (questionnaire abrégé sur la santé).
- Selon les données inédites du fabricant, le taux de cessation du corticostéroïde dans l'essai clinique CHARM est de 29 % (17 sur 58) dans le groupe sous adalimumab et de 5 % (3 sur 66) dans le groupe sous placebo à la semaine 56 [NNT(IC de 95 %) : 4 (3 à 9)].

Effets indésirables

- Les taux d'effets indésirables graves (EIG), d'infections graves et d'effets indésirables (EI) en général dans les groupes sous adalimumab et sous placebo des études sur l'induction sont du même ordre. Dans les essais sur le maintien, le nombre de personnes aux prises avec un EIG est plus bas dans les groupes sous adalimumab que dans les groupes sous placebo. Toujours dans ces essais, le nombre d'infections est légèrement plus élevé dans les groupes sous adalimumab à raison de 40 mg aux deux semaines que dans les groupes sous placebo.

Tableau 2 : Résumé des résultats des essais cliniques

| Structure et caractéristiques de référence des essais clinique | | | | | | Résultats | | | |
|--|--|---|---|---------------------------------|--|--|--|---------------------------------|---|
| Essai clinique | Structure | Doses d'adalimumab Semaine 0/2 | CDAI de référence >300 n (%) Population | IFX auparavant | Médicaments contre MC concomitants n(%) | CDAI<150 RR (IC 95 %) NNT (IC 95 %) | RC-100 RR (IC 95 %) NNT (IC 95 %) | IBDQ* DCM (IC 95 %) | Abandon CS RR (IC 95 %) NNT (IC 95 %) |
| CLASSIC I (induction) N=299 | ECR DI 4 semaines | 40 mg/20 mg ou 80 mg/40 mg ou 160 mg/80 mg | 119(40) MC modérée ou grave | Jamais traités par anti-TNF | CS : 93(31) IS : 88(29) CS+IS : 32(11) | Semaine 4 2,9 (1,5 à 5,8) 4 (3 à 9) | Semaine 4 2,1 (1,3 à 3,4) 4 (2 à 8) | Semaine 4 13,1 (3,5 à 22,7) | PI |
| GAIN (induction) N=325 | ECR DI 4 semaines | 160 mg/80 mg | 169(52) MC modérée ou grave | Exposés à un anti-TNF | CS : 128(39) IS : 158(49) CS+IS : 71(22) | Semaine 4 3,0 (1,6 à 5,5) 7 (5 à 15) | Semaine 4 1,6 (1,1 à 2,2) 7 (4 à 26) | Semaine 4 14,2 (7,9 à 20,4) | PI |
| CLASSIC II (maintien) N=55 | ECR DI 56 semaines | 40 mg toutes les semaines ou 40 mg aux deux semaines | PI Répondants randomisés | Jamais traités par anti-TNF | CS : 25(46) IS : 12(22) CS+IS : 5(9) | Semaine 56 1,4 (0,6 à 3,2) PSS | Semaine 56 1,4 (0,6 à 3,2) PSS | Semaine 56 PSS | PC |
| CHARM (maintien) PRR : N=499 | Induction sans insu 4 semaines + ECR DI de 52 semaines | 80 mg/40 mg 40 mg toutes les semaines ou 40 mg aux deux semaines | 268(54) Répondants randomisés | 48 % déjà exposés à un anti-TNF | CS : 198(40) IS : 239(48) CS+IS : NR | Semaine 56 3,1 (1,9 à 4,8) 4 (3 à 6) | Semaine 56 2,5 (1,7 à 3,7) 4 (3 à 6) | Semaine 56 14,4 (4,2 à 24,5) | Semaine 56 6,5 (2,0 à 20,1) 4 (3 à 9) |

CDAI=indice d'activité de la maladie; CS=corticostéroïde; DCM=différence de changement moyenne (par rapport au moment de référence); DI=à double insu; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; IBDQ=questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire; IFX=infliximab; IS=immunosuppresseur; MC=maladie de Crohn; NNT=nombre nécessaire à traiter; PC=pas calculé par PCEM (nombres trop bas pour obtenir données statistiques valables); PI=pas indiqué; PSS=pas statistiquement significatif; RC-100= réponse clinique (baisse de 100 points du score CDAI); RR=risque relatif; PRR=population de répondants randomisés; TNF=facteur de nécrose tumorale.

* Le changement positif du score IBDQ est un résultat en faveur de l'adalimumab.

Notes

- Le tableau 2 renferme des données publiées et des données inédites.
- Données statistiques du PCEM. Les valeurs du RR supérieures à un et les valeurs positives du score IBDQ penchent en faveur de l'adalimumab.
- Tous les résultats s'appliquent à la comparaison entre le placebo et l'adalimumab exclusivement à la posologie recommandée, soit 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2 dans l'induction ou 40 mg aux deux semaines dans le maintien.
Les participants des essais GAIN et CHARM sont plus gravement malades au moment de référence que les personnes des essais CLASSIC I et II, comme l'illustre le plus grand pourcentage de patients dont l'indice CDAI de référence est >300.

Discussion

Les essais cliniques examinés par le PCEM dans le cadre de son étude méthodique comprennent deux essais sur l'induction et deux essais sur le maintien. Le taux d'abandons élevé dans certains essais augmente le risque de biais. Les départs sont peu nombreux dans les brefs essais cliniques sur l'induction, tandis qu'un bon nombre de personnes abandonnent avant la fin, mais après la randomisation, ou terminent l'essai mais seulement après être passées à l'intervention de l'adalimumab sans insu, dans les essais sur le maintien. Voilà qui rend difficile la quantification des effets bénéfiques et néfastes relatifs. L'analyse statistique présentée dans les essais sur le maintien assimile à un échec thérapeutique le patient qui passe à l'adalimumab en administration sans insu ou qui abandonne l'essai. Cela pourrait diminuer le risque que les résultats soient teintés d'un biais, malgré que ce risque de biais ne disparaisse pas complètement en raison des nombreux départs du groupe de traitement à double insu.

D'après leurs caractéristiques, les patients recrutés dans les essais cliniques représentent de façon générale les personnes à qui l'on prescrirait l'adalimumab au Canada et pour lesquelles un remboursement des frais de ce médicament serait demandé. Les doses d'adalimumab dans les quatre essais cliniques ne sont pas toujours dans l'écart de la posologie recommandée; cependant, le PCEM, dans son étude méthodique, s'en tient à la posologie recommandée. Le caractère applicable des résultats de l'essai CHARM est affaibli du fait que les personnes ont été soumises à une dose d'induction (80 mg, puis 40 mg) plus basse que la posologie recommandée dans la monographie canadienne du produit.

L'essai clinique CLASSIC II a été conçu pour étudier si la rémission se maintenait, alors qu'il ne parvient pas à démontrer de différences statistiquement significatives entre les groupes sous l'angle de la rémission, vraisemblablement en raison de la petite taille du groupe de personnes randomisées. Les doses basses employées dans l'essai CLASSIC I expliquent pourquoi le nombre de personnes admissibles à l'essai CLASSIC II est bas, puisque seules les personnes en rémission étaient recrutées dans cet essai.

C'est l'essai clinique CHARM qui offre les données les plus robustes sur l'adalimumab administré à des personnes jamais traitées par un anti-TNF auparavant ou à des personnes déjà exposées à un anti-TNF. La durée du suivi n'est que d'un an dans cet essai, et le PCEM n'a pas eu à sa disposition, au moment de son examen clinique, d'information sur une période de rémission plus longue. Cette lacune est importante au vu de la nature chronique de la maladie de Crohn.

Efficacité

Essais cliniques sur l'induction :

- Il ressort que les participants de l'essai CLASSIC I, dont la maladie de Crohn est moins grave au moment de référence que celle dont souffrent les participants de l'essai GAIN, répondent un peu mieux que ceux-ci au traitement d'induction par l'adalimumab.
- Une analyse de sous-groupe rétrospective dans les essais sur l'induction révèle que le traitement par l'adalimumab se traduit par un taux de rémission plus élevé chez les personnes traitées également par un corticostéroïde que chez les personnes dont le traitement médicamenteux ne comporte pas de corticostéroïde. La constatation est digne de mention, mais elle devrait être interprétée avec circonspection compte tenu que l'analyse a été effectuée après coup. Rien de statistiquement probant n'indique que d'autres facteurs modifient l'effet, même l'utilisation antérieure d'un anti-TNF ou le score CDAI de référence.

Essais sur le maintien :

- Le NNT de quatre au regard de la rémission à la semaine 56 dans l'essai clinique CHARM confirme l'efficacité de l'adalimumab. La qualité de vie s'améliore, comme en témoignent les

scores IBDQ moyens; néanmoins, l'importance clinique de l'amélioration de 14 points est incertaine, et les résultats du SF-36 ne font pas ressortir d'amélioration du tout. D'autres paramètres illustrant la réponse, la période de rémission et la cessation du corticostéroïde (NNT de quatre) penchent tous de manière statistiquement significative en faveur de l'adalimumab, au détriment du placebo.

- Les résultats à propos de la rémission dans la population des non-répondants randomisés indiquent le peu d'avantages qu'il y a à administrer l'adalimumab quand il n'y a pas de réponse à la première phase. La monographie du médicament offre la possibilité de continuer l'adalimumab pendant 12 semaines même s'il n'y a pas de réponse à la 4^e semaine, mais les données issues de l'ECR CHARM n'appuient pas cette pratique quand la rémission (CDAI <150) constitue l'objectif thérapeutique.
- L'analyse de sous-groupe prévue dans l'essai clinique CHARM, qui examine le taux de rémission selon que le patient a été exposé ou non à un anti-TNF auparavant, indique que le taux de réponse est numériquement plus élevé dans le groupe de personnes jamais traitées par un anti-TNF (adalimumab 40 mg aux deux semaines : 42 %; placebo : 14 %) que dans le groupe de patients déjà exposés à un anti-TNF (adalimumab 40 mg aux deux semaines : 30 %; placebo : 10 %), mais le test d'interaction n'est pas statistiquement significatif.

Effets indésirables

- Le nombre de personnes aux prises avec un EIG est plus bas dans les groupes sous adalimumab que dans les groupes sous placebo dans les essais cliniques sur le maintien, et la différence est statistiquement significative. Des données sur les effets néfastes éprouvés par des personnes souffrant de la maladie de Crohn au-delà d'un an n'étaient pas disponibles au moment de l'examen du PCEM.
- Le taux de formation d'anticorps contre l'adalimumab est bas dans tous les essais. L'incidence la plus élevée a été observée dans le groupe d'intervention sans insu de l'essai CLASSIC II (6 sur 215 ou 2,8 %). Les essais n'ont pas effectué d'analyses pour évaluer l'impact de l'immunogénécité sur l'efficacité de l'adalimumab.
- La monographie du médicament renferme plusieurs mises en gardes et mesures de précaution importantes. Elle souligne notamment le risque d'infections opportunistes, de maladie du système nerveux, de néoplasies et de symptômes apparentés au lupus. Le risque d'infections graves des antagonistes du TNF est bien établi, et cela vaut pour l'adalimumab, les complications infectieuses les plus remarquables étant la réactivation de la tuberculose et l'hépatite B.

Autres observations

- Les données probantes sur l'effet de l'augmentation de la dose proviennent de l'essai CHARM, et elles reposent sur des patients qui connaissaient l'intervention et qui sont passés à l'administration d'adalimumab sans insu. Bien que les données offrent un aperçu de l'effet de l'augmentation de la dose, elles sont issues de l'examen d'une période de traitement non comparatif et sans insu. Impossible par conséquent de soutenir le bien-fondé d'augmenter la dose en cas de réponse insuffisante ou de poussée de la maladie.
- Aucun des essais cliniques ne compare l'adalimumab à l'infliximab. Voilà une lacune d'importance parce que l'infliximab est indiqué dans la maladie de Crohn quand le traitement standard a échoué, et nombre de lignes directrices recommandent son utilisation en dernier recours. Les modalités d'utilisation de l'adalimumab pourraient être les mêmes. Le mode d'administration de ce dernier (voie sous-cutanée) constituerait un avantage sur le plan de la commodité par rapport à l'infliximab qui doit être administré par la voie intraveineuse.

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM a procédé à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation économique du fabricant

Dans le système de santé public au Canada, l'adalimumab est-il une stratégie rentable dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, de l'adulte qui n'a pas manifesté de réponse suffisante à d'autres options thérapeutiques, par rapport :

- à la prise en charge standard (traitement classique sans anti-TNF)?
- au traitement d'entretien par l'infliximab à raison de 5 mg/kg?

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant

Le fabricant a présenté deux modèles économiques à l'appui de la rentabilité de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave (selon un CDAI ≥ 150), dans un horizon temporel de 56 semaines. Le premier modèle s'applique à la comparaison entre l'adalimumab et le traitement standard (p. ex., corticostéroïdes, sulfasalazine). Dans cette modélisation, le fabricant a en outre étudié le traitement de patients gravement atteints (CDAI ≥ 300) dans l'horizon temporel de la vie entière. Le modèle incorpore quatre états de la maladie de Crohn (la rémission, la maladie modérée, la maladie grave et la maladie très grave) délimités par des scores CDAI précis. Les données sur l'efficacité clinique de l'adalimumab proviennent de l'essai clinique CHARM²⁷, alors que l'information sur l'efficacité clinique du traitement standard est issue du groupe sous placebo de l'essai clinique sur l'induction de quatre semaines CLASSIC I³. L'information sur la qualité de vie et les coûts a été tirée de diverses sources, dont la documentation^{12,47}, un sondage auprès de spécialistes de la maladie au Canada⁴⁷ et le barème des prestations (d'avril 2007) et l'Ontario Case Costing Initiative (2004-2005). Le second modèle économique étudie la comparaison entre l'adalimumab et l'infliximab. Étant donné l'absence d'études comparatives, les auteurs ont appliqué une méthode de pondération pour simuler l'évolution d'un groupe de patients de l'essai CHARM appariés des points de vue de l'âge, du sexe et du score CDAI de référence aux patients de l'essai sur l'infliximab ACCENT I⁴⁸. L'analyse ne porte que sur le traitement de patients jamais exposés auparavant à un anti-TNF. Le coût du traitement, l'administration et le gaspillage de l'infliximab, ainsi que l'hospitalisation ont également été pris en considération.

Comparaison de coûts

Le PCEM illustre au tableau 3 la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre le médicament examiné et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 3 : Comparaison de coût entre l'adalimumab et les traitements comparateurs

| Médicament / comparateur | Teneur | Présentation | Prix | Posologie recommandée [†] | Coût journalier moyen | Coût annuel moyen |
|---|---------------------------|---|-------------------------------------|---|---|---|
| Adalimumab (Humira)* | Seringue remplie de 40 mg | Solution injectable | 691,35 \$ | sem. 1 : 160 mg sem. 2 : 80 mg sem. 4 : 40 mg SC aux deux sem. | 1 ^{re} année : 57 \$ par la suite : 49 \$ | 1 ^{re} année : 20 739 \$ 2 ^e année : 17 975 \$ |
| Infliximab (Remicade) | Flacon de 100 mg | Solution injectable | 940 \$ | 5 mg/kg IV aux sem. 0, 2 et 6, ensuite aux 2 mois [‡] | 1 ^{re} année : 82 \$ par la suite : 62 \$ | 1 ^{re} année : 29 930 \$ 2 ^e année : 22 360 \$ |
| Prednisone | 5 mg 50 mg | Comprimé | 0,0220 \$ 0,0913 \$ | 40 -60 mg par jour x 2 -3 sem. pour induire rémission, puis réduire progressivement à 5 -10 mg par jour | 0,18-0,26 \$ 0,02-0,04 \$ | 66 \$-95 \$ 7 \$-15 \$ |
| Sulfasalazine (Salazopyrin et génériques) | 500 mg 500 mg | Comprimé Comprimé à enrobage entérique | 0,1804 \$ 0,2816 \$ | 1 -2 g deux à quatre fois par jour | 0,72-4,51 \$ | 263 \$-1 646 \$ |
| Olsalazine (Dipentum) | 250 mg | Capsule | 0,4961 \$ | 500 mg deux à quatre fois par jour | 1,98-3,97 \$ | 723 \$-1 449 \$ |
| Budésonide (Entocort) | 3 mg | Capsule | 1,5240 \$** | 6 - 9 mg par jour | 3,04-4,60 \$ | 1 110 \$-1 679 \$ |
| Médicaments utilisés hors indication | | | | | | |
| Cyclosporine (Neoral) | 25 mg 50 mg 100 mg | Capsule | 0,9952 \$ 1,9400 \$ 3,8815 \$ | 5 - 7,5 mg/kg par jour en deux prises à intervalle de 12 heures [#] | 13,58 \$- 20,37 \$ | 4 957 \$- 7 435 \$ |
| Méthotrexate | 50 mg/2 mL 20 mg/2 mL | Solution injectable | 12,48 \$ 12,50 \$ | 25 mg IM/SC par sem. X 16 à 24 sem. pour induire rémission, puis 15 mg IM/SC par sem. | 0,89 \$ 0,53 \$ | 234 \$-254 \$ [§] 194 \$ ^Δ |
| Azathioprine (Imuran et génériques) | 50 mg | Comprimé | 0,43 \$ | 2 - 3,5 mg/kg par jour [#] | 1,29-2,15 \$ | 471 \$-785 \$ |
| 6-mercaptopurine (Purinethol) | 50 mg | Comprimé | 3,668 \$ | 1 - 2,5 mg/kg par jour [#] | 5,50-12,84 \$ | 2 008 \$- 4 687 \$ |

SC=voie sous-cutanée; IM=voie intramusculaire; IV=voie intraveineuse.

Source : le Programme de médicaments de l'Ontario (2007).

*Dossier présenté par le fabricant. Le prix de la seringue est de 691,35 \$, sauf en Colombie-Britannique (686,59 \$) et en Ontario (679,80 \$).

[†]Selon le schéma d'utilisation du Programmes de médicaments de l'Ontario (2004-2005), à moins d'indication contraire.

[‡]En fonction d'un patient de 70 kg; le gaspillage est possible.

** Liste des médicaments assurés de l'Alberta (2007).

[#]En fonction d'un patient de 70 kg.

[§]Coût des doses d'induction et d'entretien durant un an.

^ΔCoût de la dose d'entretien durant un an.

Résultats (présentés par le fabricant)

- Comparativement à l'infliximab, l'adalimumab coûte moins cher et produit plus de QALY dans une période d'un an. L'adalimumab est la stratégie dominante (voir le tableau 4).
- Comparativement au traitement standard, l'adalimumab se traduit par un coût supplémentaire de la QALY de 112 991 \$ en un an (voir le tableau 5).

Tableau 4 : Analyse de référence de la comparaison entre l'adalimumab et l'Infliximab (56 semaines)

| Type de coûts | Adalimumab | Infliximab | Différence |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Traitement par l'anti-TNF | 20 063 \$ | 23 726 \$ | (3 663 \$) |
| Administration | 0 \$ | 600 \$ | (600 \$) |
| Surdose du médicament | 0 \$ | 3 149 \$ | (3 149 \$) |
| Médicament | 20 063 \$ | 27 475 \$ | (7 411 \$) |
| Hospitalisation | 1 948 \$ | 2 989 \$ | (1 042 \$) |
| Stade de la maladie | 773 \$ | 860 \$ | (87 \$) |
| TOTAL | 22 784 \$ | 31 324 \$ | (8 540 \$) |

Source : évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant dans son dossier.

Tableau 5 : Analyse de référence de la comparaison entre l'adalimumab et le traitement standard (56 semaines)

| Type de coûts | Adalimumab | Traitement standard | Différence |
|-------------------------|------------|---------------------|-------------|
| Anti-TNF | 15 756 \$ | 0 \$ | 15 756 \$ |
| Stade de la maladie | 630 \$ | 1 141 \$ | (511 \$) |
| Hospitalisation | 2 429 \$ | 7 467 \$ | (5 038 \$) |
| Total des coûts directs | 18 815 \$ | 8 608 \$ | 10 207 \$ |
| EFFET | | | |
| QALY | 0,8647 | 0,7743 | 0,0903 |
| COÛT DE LA QALY | | | 113 034 \$* |

TNF=facteur de nécrose tumorale; QALY=année de vie pondérée par la qualité.

Source : évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant dans son dossier.

*Le coût de la QALY selon les calculs du fabricant est de 112 991 \$. (L'écart provient du fait que des nombres ont été arrondis.)

Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

Dans leur examen du dossier présenté par le fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- *Imputation en cas d'absence de données cliniques.* Diverses méthodes d'imputation des données cliniques produisent des coûts supplémentaires de la QALY très différents. Dans son scénario de référence, le fabricant adopte le principe de « la dernière valeur reportée prospectivement ». Dans son analyse de sensibilité, il applique la méthode du placebo en vertu de laquelle les patients pour qui des données sont manquantes jouissent du même effet bénéfique que s'ils étaient soumis au traitement standard, ce qui mène à des coûts d'hospitalisation et de stade de la maladie légèrement élevés. Selon la méthode du placebo, le coût supplémentaire de la QALY de l'adalimumab, par rapport au traitement standard, passe de 113 000 \$ qu'il était dans le scénario de référence à 163 000 \$.
- *Population à l'étude.* Le fabricant précise que son analyse de référence porte sur des personnes souffrant de la maladie de Crohn modérée ou grave (CDAI \geq 150). Il convient de souligner que les essais cliniques sur lesquels se fonde cette analyse ont été menés auprès de patients dont

le score CDAI au moment de référence est ≥ 220 , de sorte que les résultats ne s'appliqueraient pas forcément à des patients dont le score CDAI de référence va de 150 à 219.

- *Analyse de sous-groupe en fonction de l'indice CDAI ≥ 300 .* L'analyse de référence du fabricant porte sur des personnes souffrant de la maladie de Crohn modérée ou grave (CDAI ≥ 150) et des personnes souffrant de la maladie grave (CDAI ≥ 300). Les examinateurs de l'information clinique du PCEM constatent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative de taux de rémission entre les patients atteints de la maladie de stade modérée (CDAI=220 à 300) et ceux atteints de la maladie grave (CDAI >300), comme en témoignent les essais cliniques sur l'induction et l'essai CHARM (pas mentionné dans l'essai CLASSIC II). Il s'ensuit que l'avantage modélisé par le fabricant et le rapport coût-efficacité plus bas en ce qui concerne les patients souffrant de la maladie grave ne seraient pas appuyés par les données probantes issues des essais cliniques. À souligner, toutefois, que les essais cliniques n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter des différences entre les groupes de patients souffrant de la maladie modérée et de patients souffrant de la maladie grave.
- *Coefficients d'utilité.* Le fabricant a relié les valeurs d'utilité aux scores CDAI. Parce que le coefficient d'utilité de la maladie très grave a été estimé en fonction des réponses de six personnes, l'IC de 95 % de l'estimation (0,433) est vaste (0,027 à 0,83). Si l'on suppose un coefficient d'utilité de la maladie très grave plus élevé (0,59), d'après la baisse d'utilité moyenne, le coût de la QALY augmente à 137 000 \$, par rapport au traitement standard.

Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique

- Chez le patient jamais traité par un anti-TNF et chez le patient déjà exposé à un anti-TNF :
 - l'adalimumab est plus efficace que le placebo dans l'induction d'une rémission (CDAI <150) (NNT de quatre à sept pour obtenir une rémission à la semaine 4);
 - l'adalimumab amène une amélioration modeste de la qualité de vie durant la période d'induction de quatre semaines, comparativement au placebo.
- Chez le patient qui manifeste une réponse à la première phase :
 - l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour ce qui est d'induire et de maintenir la rémission (NNT de quatre pour que la rémission persiste à la semaine 56) ;
 - le traitement par l'adalimumab se traduit par un taux de cessation du corticostéroïde plus élevé et divers changements de la qualité de vie par rapport au placebo.
- Dans un essai clinique d'un an, l'incidence globale des EIG est moindre dans le groupe sous adalimumab que dans le groupe sous placebo. La capacité de déceler une différence quant à certains EIG est restreinte en raison de la durée des essais cliniques et de la rareté de certains incidents associés déjà à l'adalimumab.
- Le coût annuel du traitement par l'adalimumab est de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ par la suite, un coût inférieur à celui de l'infliximab, lequel s'élève à 29 000 \$ la première année et à 22 000 \$ ensuite. Le coût annuel des médicaments qui composent le traitement standard (p. ex., corticostéroïdes, sulfasalazine) est plus bas que celui de l'adalimumab ($<1\ 700$ \$).
- En comparaison avec le traitement standard, le coût supplémentaire par QALY de l'adalimumab est de 113 000 \$ selon le fabricant. Dans sa propre analyse, le PCEM estime que le coût de la QALY pourrait être plus élevé; cependant, il est possible que l'adalimumab procure des effets bénéfiques à long terme que l'analyse n'a pu prendre en compte.
- Dans la comparaison indirecte entre l'adalimumab et l'infliximab transmise par le fabricant, l'adalimumab est moins coûteux que son rival et produit un plus grand taux de rémission. Il

est vrai que l'adalimumab est moins coûteux (étant donné que son administration coûte moins cher), reste néanmoins à savoir s'il est plus efficace.

Recommandation finale du CCCEM — parue le 19 décembre 2007

À la suite de l'examen minutieux, et des délibérations à ce sujet, des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, le CCCEM a recommandé que l'adalimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, en cas de contre-indications ou de réponse insuffisante à une cure appropriée d'acide amino-5-salicylique et de corticostéroïdes ou d'une autre cure immunosuppressive. Le traitement commence par une dose d'induction de 160 mg, suivie de 80 mg deux semaines plus tard. Le patient qui présente une réponse, laquelle est définie en vertu d'un critère comme la baisse de 100 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), à la phase d'induction poursuit le traitement à la dose maximale de 40 mg aux deux semaines.

ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM

Méthode

Examineurs

- L'étude méthodique d'essais cliniques a été effectuée par deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique, en collaboration avec un clinicien expert externe, spécialisé en gastroentérologie.
- Les autres sujets ont été étudiés par deux examinateurs possédant une expertise clinique.
- La section des renseignements généraux sur la maladie a été rédigée par un examinateur possédant une expertise clinique, de concert avec un clinicien expert externe, spécialisé en gastroentérologie.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs interne et externe possédant une expertise pharmacoéconomique. Des membres du CCEM ont également participé à la mise au point du protocole.

Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie approuvée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE et Medline par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 3, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 3 août 2007. Un système d'alerte a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCEM, le 21 novembre 2007.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir d'autres données issues des essais cliniques.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés.

Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Critères de sélection

- Les études conformes aux critères de sélection, déterminés pour les besoins de l'étude méthodique (énumérés au tableau 1 dans le corps du présent document), ont été retenues

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- Les données d'intérêt ont été extraites de la documentation publiée et de la documentation inédite transmise par le fabricant. Les examinateurs du PCEM ont calculé le risque relatif (RR), l'intervalle de confiance (IC) de 95 % et le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT), le cas échéant.

Autres sujets

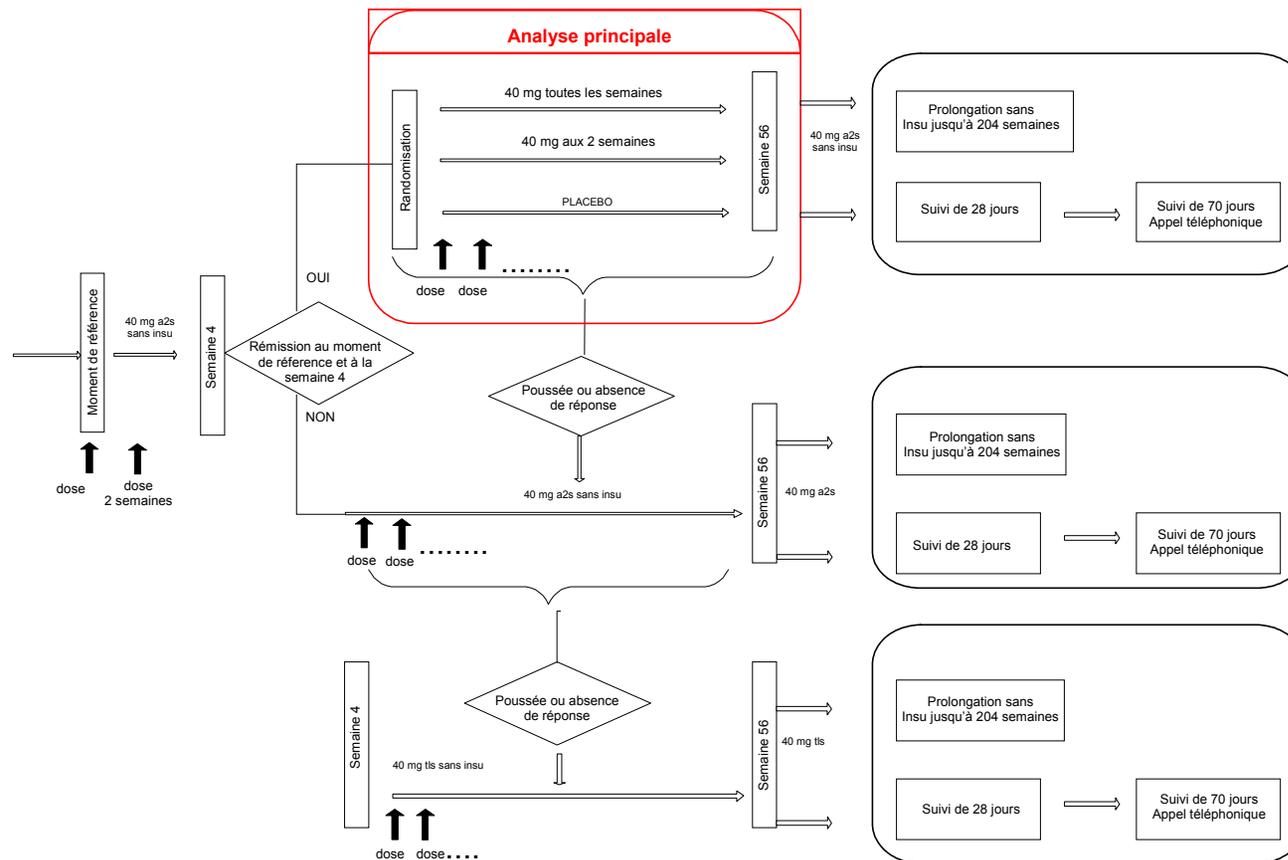
Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de sept pages.

Autres sujets :

- analyses de sous-groupes en fonction du taux de rémission
- information sur les médicaments comparateurs
- validité des critères de jugement appliqués dans les essais cliniques (voir l'annexe III).

ANNEXE II : DÉROULEMENT DES ESSAIS CLINIQUES CLASSIC II ET CHARM

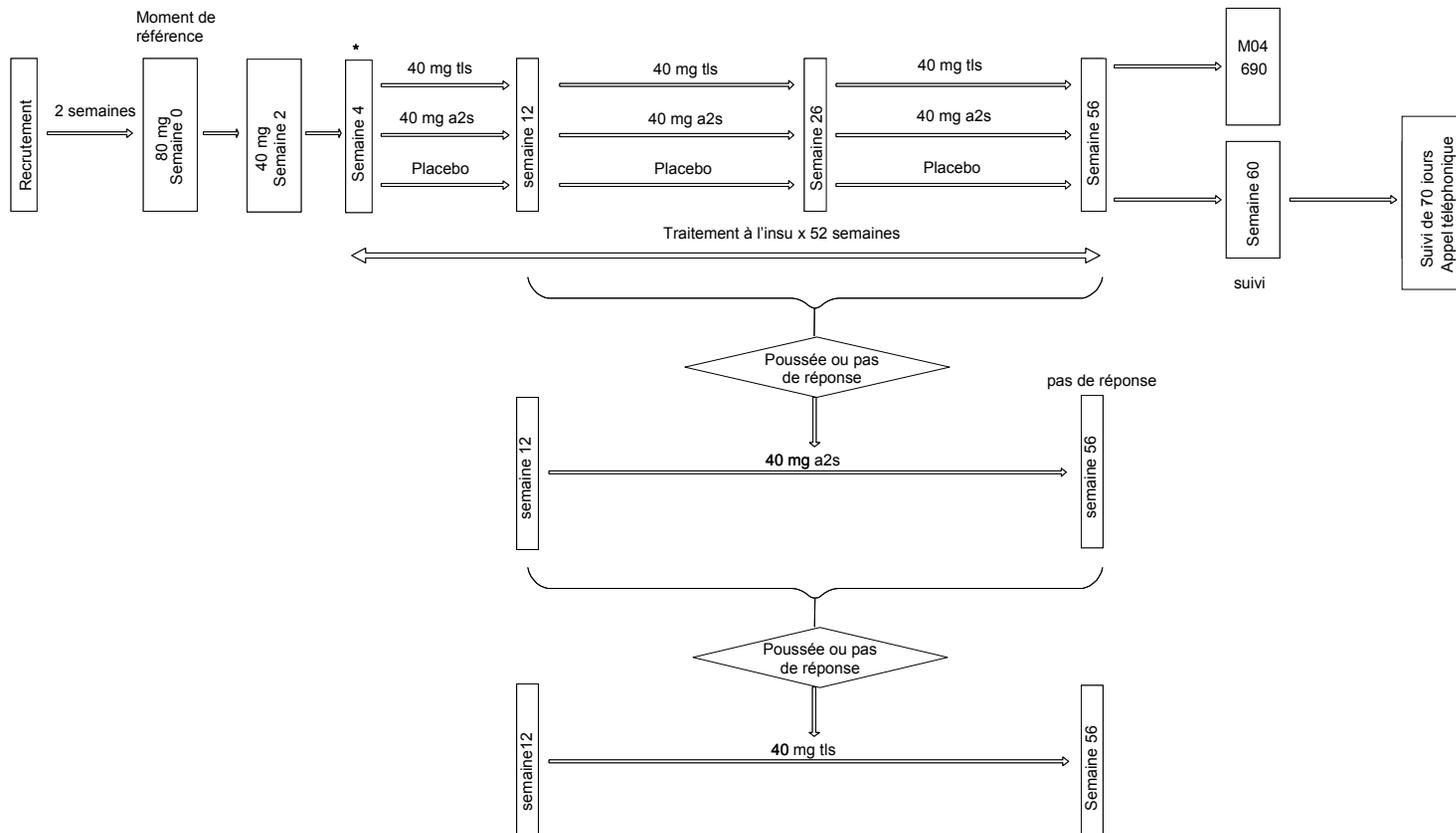
Déroulement de l'essai clinique CLASSIC II (source : dossier présenté par le fabricant)¹⁷



eow=every other week
 OL=open label
 PBO=placebo

Déroulement de l'essai clinique CHARM (source : dossier présenté par le fabricant)¹⁷

Figure 1: Schéma du déroulement de l'étude M02-404



ew=every week
 eow=every other week
 M04-690=long term safety and tolerability study

ANNEXE III : CRITÈRES DE JUGEMENT

Indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI)

- L'indice CDAI a été conçu par le groupe *National Cooperative Crohn's Disease Study* (NCCDS). Il est le fruit de l'analyse des données, collectées prospectivement, sur 187 consultations de 112 patients souffrant de la maladie de Crohn⁴⁹.
- L'indice CDAI est une mesure de l'activité de cette maladie en particulier, considérée en général comme l'indice de référence dans l'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn. Il évalue l'activité de la maladie dans huit domaines, fait la somme de la valeur pondérée des items de chaque domaine et quantifie la gravité globale de la maladie sous forme de score numérique final⁵⁰ (voir le tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Items globaux du CDAI et pondération correspondante

| Item (somme hebdomadaire) | Pondération |
|--|-------------|
| Nombre de selles liquides ou très molles | 2 |
| Score de douleur abdominale en une semaine (cotation : 0 à 3) | 5 |
| Bien-être général (cotation : 0 à 4) | 7 |
| Somme hebdomadaire des cotes : <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite, arthralgie • Lésions cutanéomuqueuses (p. ex., érythème noueux, aphtes buccaux) • Iritis, uvéite • Lésions anales (p. ex., fissures, fistules) • Fistule externe (p. ex., entérocutanée, vésicule, vaginale) • Fièvre >37,8°C | 20 |
| Prise d'antidiarrhéique (p. ex., diphénoxylate) | 30 |
| Masse abdominale (absente=0, douteuse=2, présente=5) | 10 |
| Hématocrite : 47 ou moins (homme); 42 ou moins (femme) | 6 |
| 100 x [1-(poids réel divisé par poids normal)] | 1 |

- L'indice CDAI est calculé à l'aide des données consignées par le patient dans son journal durant les sept jours qui précèdent la consultation. Le score va de 0 à près de 600. Le score de 150 constitue la limite entre la rémission et la maladie active, le score de 150 à 219 illustre la maladie légèrement active, le score de 220 à 450, la maladie d'intensité modérée et le score de 450 points représente la limite entre la maladie grave et la maladie très grave⁵¹.
- Alors qu'il n'est pas utilisé en pratique clinique, l'indice CDAI est un critère de jugement appliqué dans la plupart des essais cliniques sur la maladie de Crohn.
- L'écart minimal à l'échelle CDAI d'importance clinique n'a pas encore été défini^{51,52}. Pour la plupart, les études déterminent que la rémission correspond à un score CDAI <150 points, recommandé à titre de principal critère de jugement, tandis que la réponse de la maladie active au traitement (soit, une diminution des signes et symptômes) est définie comme étant un baisse du score CDAI ≥70 à 100 points, et cette baisse devient le critère de jugement secondaire dans l'essai thérapeutique.
- L'indice CDAI fait preuve d'une fiabilité acceptable, et il est un instrument valide d'évaluation de l'activité de la maladie, malgré qu'il ne soit pas applicable à tous les sous-groupes de patients et qu'il ne couvre pas toute la portée (domaines) de la maladie de Crohn. Il semble y avoir une corrélation entre l'indice et l'évaluation de la gravité de la maladie du médecin, mais la corrélation entre l'indice et les marqueurs diagnostiques de l'inflammation des

muqueuses est erratique, en raison peut-être des effets généraux de la maladie chez le patient.

Questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ)

- Le questionnaire IBDQ a été élaboré à l'aide des données sur 97 patients souffrant de maladie intestinale inflammatoire^{53,54}.
- Le questionnaire de synthèse comprend 32 items, dont 10 questions sur les symptômes intestinaux, cinq sur les symptômes systémiques, 12 sur l'état émotionnel et cinq sur le fonctionnement social.
- La réponse est notée sur une échelle Likert de sept points, la cote 7 indiquant l'absence de problème et la cote 1, un problème très grave.
- Le score IBDQ total provient de la somme des cotes et il varie de 32 à 224; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. En règle générale, le score du patient en rémission va de 170 à 190^{20,48,51,54-56}.
- Aucune étude n'a établi le changement de score minimal d'importance clinique.
- Le patient peut remplir lui-même le questionnaire IBDQ, et une version abrégée de 10 questions a été validée⁵⁴.
- Le questionnaire IBDQ n'est pas administré couramment en pratique clinique, mais il est d'usage répandu en tant que critère de jugement secondaire dans les essais cliniques, et il y a une corrélation entre lui et les coefficients d'utilité des stades de la maladie de Crohn⁵¹.
- Le questionnaire IBDQ est une échelle validée apte à mesurer la qualité de vie de la personne souffrant de la maladie de Crohn, et la corrélation entre lui et le score CDAI est excellente.

RÉFÉRENCES

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 Suppl 5:V1-16.
2. Hanauer SB, Sandborn W, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):635-43.
3. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Panaccione R, Melilli LE, et al. Rapid response to human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with moderate to severely active Crohn's disease in the CLASSIC I study [affiche]. American College of Gastroenterology 70th Annual Scientific Meeting; 2005; Honolulu.
5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Panaccione R, Melilli LE, et al. Rapid response to human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with moderate to severely active Crohn's disease in the CLASSIC study [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9 Suppl):S313-S314.
6. Paulson SK, Noertersheuser P, Pollack PF, Hoffman RS. Pharmacokinetics of adalimumab from CLASSIC, a randomized phase 3 trial for the induction of clinical remission in patients with Crohn's [résumé]. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 2):A585.
7. Sandborn W, Hanauer S, Panaccione R, Rutgeerts P, Pollack P. Adalimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, induces clinical remission and response in patients with moderate to severely active Crohn's disease irrespective of smoking status [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10 Suppl):S259-S260.
8. Melilli LE, Li J, Pollack PF. Short-term treatment with adalimumab improves patient-reported outcomes in active Crohn's disease [résumé]. World Congress of Gastroenterology (WCOG); 2005 Sep 12; Montreal. Accessible au : <http://www.pulsus.com/WCOG/abs/DR.0480.htm> (consulté le 2007 Aug 16).
9. Melilli LE, Chmiel JJ, Pollack PF. Short-term adalimumab treatment leads to concurrent improvement in disease activity and patient function in patients with Crohn's disease [résumé]. World Congress of Gastroenterology (WCOG); 2005 Sep 12; Montreal. Accessible au : <http://www.pulsus.com/WCOG/abs/R.0479.htm> (consulté le 16 août 2007).
10. Panaccione R, Sandborn WJ, Pollack PF, Hanauer S. The fully human anti-TNF- α monoclonal antibody adalimumab is effective in the treatment of patients with moderate to severely active Crohn's disease independent of baseline concentration of C-reactive protein [résumé]. World Congress of Gastroenterology (WCOG); 2005 Sep 12; Montreal. Accessible au : <http://www.pulsus.com/WCOG/abs/R.0478.htm> (consulté le 16 août 2007).
11. MacIntosh DG, Lukas M, Sandborn W, Hanauer S, Paradowski L, Dite P, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of the clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's disease (CLASSIC) [résumé]. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2004 Sep 25; Prague, Czech Republic.
12. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829-38.

13. Enns RA, Panaccione R, Sandborn WJ, Hanauer SB, Colombel JF, Pollack PF. Adalimumab rapidly induces clinical remission and response in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study [résumé]. Canadian Association of Gastroenterology (CAG) - Canadian Digestive Diseases Week (CDDW); 2007; Banff (AB).
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Enns R, Hanauer SB, Colombel J, Kent JD, et al. Adalimumab rapidly induces clinical response and remission in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study [résumé]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
15. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab rapidly induces clinical remission and response in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S448.
16. Loftus EV, Colombel JF, Rutgeerts P, D'Haens GR, Enns RA, Mulani PM. Short-term adalimumab therapy improves quality of life in patients who had failed infliximab therapy: results from the GAIN trial [résumé]. Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); 2007 Mar 1; Innsbruck, Austria.
17. *CDR resubmission binder: Humira® (adalimumab) solution for subcutaneous injection: recombinant human IgG1 monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor (TNF); Company: Abbott Laboratories, Limited [CONFIDENTIAL internal manufacturer's report].* St. Laurent (QC): Abbott Laboratories, Limited; 2007 Jul.
18. *Health Canada reviewer's report: HUMIRA® (adalimumab) in Crohn's Disease [CONFIDENTIAL internal report].* Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2007.
19. *Scientific discussion: Humira (adalimumab); Company: Abbott Laboratories, Ltd.* [European public assessment report]. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA); 2004. Accessible au : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/400803en6.pdf> (consulté le 28 septembre 2007).
20. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232-9.
21. Sandborn WJ, Lukas M, Rutgeerts P, Pollack PF, Kent J. Fully human anti-TNF adalimumab maintains remission for one year in patients with active Crohn's disease: a randomised, controlled cohort [résumé]. *Gut* 2006;55 Suppl 2:A27.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Lukas M, Wolf DC, Isaacs KL, MacIntosh DG, et al. Maintenance of remission over 1 year in patients with active Crohn's disease treated with adalimumab: results of a blinded, placebo-controlled study [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9 Suppl):S311.
23. Sandborn WJ, Hanauer SB, Lukas M, Isaacs KL, MacIntosh DG, Panaccione R, et al. Maintenance of remission over 1 year in patients with active Crohn's disease treated with adalimumab: results of CLASSIC II, a blinded, placebo-controlled study [affiche]. American College of Gastroenterology 70th Annual Scientific Meeting; 2005; Honolulu.
24. Rutgeerts PJ, Melilli LE, Li J, Pollack PF. Adalimumab maintains improvement in inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) scores over 1 year following the initial attainment of remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results of the CLASSIC II study [résumé]. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl 2):A479.
25. Panaccione R, Hanauer SB, Fedorak R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Pollack P. Concomitant immunosuppressive and adalimumab therapy in patients with Crohn's disease: 1-year results of the CLASSIC II study [résumé]. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl 2):A479.

26. Garimella T, Peng JZ, Beck K, Noertersheuser P, Lomax KG, Pollack K, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in a long-term investigation of the induction and maintenance of remission in patients with Crohn's disease (CLASSIC I and CLASSIC II) [affiche]. Digestive Disease Week (DDW); 2006; Los Angeles.
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
28. Hanauer SB, D'Haens GR, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kent JD, et al. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy [affiche]. American College of Gastroenterology 71st Annual Scientific Meeting; 2006; Las Vegas (NV).
29. Hanauer SB, Kaam MA, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kent JD, et al. Sustained steroid-free clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease treated with adalimumab [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S460.
30. Hanauer SB, D'Haens GR, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kent JD, et al. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S457.
31. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al. An evaluation of adalimumab on the risk of hospitalization in patients with Crohn's disease, data from CHARM [affiche]. Digestive Disease Week (DDW); 2007; Washington (DC).
32. Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Kent JD, Pollack PF. Induction, maintenance and sustainability of healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease: results of the CHARM study [affiche]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
33. Schwartz D, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Kent JD, et al. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study [affiche]. American College of Gastroenterology 71st Annual Scientific Meeting; 2006; Las Vegas (NV).
34. Schwartz D, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Kent JD, et al. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S458-S459.
35. Panaccione R, Enns RA, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Pollack PF. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history of concomitant immunosuppressant therapy [résumé]. Canadian Association of Gastroenterology (CAG) - Canadian Digestive Diseases Week (CDDW); 2007 Feb 6; Banff (AB).
36. Panaccione R, Enns RA, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Pollack PF. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study [résumé]. Canadian Association of Gastroenterology (CAG) - Canadian Digestive Diseases Week (CDDW); 2007 Feb 6; Banff (AB).
37. Enoch DA, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Hanauer SB, Pollack PF. Adalimumab maintains clinical remission and response in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial [résumé]. Canadian Association of Gastroenterology (CAG) - Canadian Digestive Diseases Week (CDDW); 2007 Feb 6; Banff (AB).
38. Enns RA, Schreiber S, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hanauer SB, et al. Adalimumab induced and maintained clinical remission in patients with Crohn's disease independent of baseline

- CRP concentration: subanalysis of the CHARM study [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S456-S457.
39. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's: results of the CHARM trial [résumé]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
 40. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Remo P, et al. Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM Trial [résumé]. *Gastroenterology* 2006;131(3):950.
 41. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Hanauer SB, Rutgeerts P, Li J, et al. Adalimumab safety in Crohn's disease: A sub-analysis of immunosuppressant and steroid use in the CHARM trial [résumé]. Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); 2007 Mar 1; Innsbruck, Austria.
 42. Kaam MA, Hanauer SB, Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kent JD, et al. Sustained steroid-free clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease treated with adalimumab [résumé]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
 43. Schreiber S, Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hanauer SB, Kent JD, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission independent of baseline CRP concentration in Crohn's disease: subanalysis of the CHARM study [résumé]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
 44. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn W, Hommes D, Li J, et al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: sub-analysis of CHARM [résumé]. Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); 2007 Mar 1; Innsbruck, Austria.
 45. D'Haens GR, Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hanauer SB, Kent JD, et al. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab therapy regardless of history of previous anti-TNF therapy or prior/concomitant immunosuppressant use [résumé]. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW); 2006 Oct 21; Berlin.
 46. Sandborn WJ, Colombel JF, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab maintains clinical remission and response in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial [résumé]. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9 Suppl):S458.
 47. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* 2004;53(10):1471-8. Accessible au : <http://gut.bmj.com/cgi/reprint/53/10/1471> (consulté le 12 septembre 2007).
 48. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
 49. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
 50. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1999;13(1):65-73.
 51. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(2):512-30.
 52. Mahadevan U. Clinical trial design and endpoints in biologic therapy for Crohn's disease: interpretation of the results. In: *Medscape*. New York: WebMD; 2006. Accessible au : <http://www.medscape.com/viewarticle/543353> (consulté le 14 septembre 2007).

53. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804-10.
54. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106(2):287-96.
55. Gregor J, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3(4):265-76.
56. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):237-43.