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

RENFLEXIS[MC] – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Renflexis
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Merck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Renflexis[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Les indications reconnues pour le paiement chez les adultes seraient les mêmes que celles d'Inflectra[MC]. Pour les enfants présentant une maladie de Crohn, l'indication reconnue pour le paiement serait identique à celle de Remicade[MC].

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Renflexis[MC] est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade[MC]. L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα). Cette cytokine naturelle est impliquée dans la progression de maladies inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes. Renflexis[MC] est approuvé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Il est également approuvé pour le traitement des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn. Un autre biosimilaire de l'infliximab, Inflectra[MC], est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des conditions indiquées chez l'adulte. Toutefois, seul Remicade[MC] est inscrit pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Il s'agit de la première évaluation de Renflexis[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique de Renflexis[MC] s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Cet avis vient confirmer que Renflexis[MC] et son produit de référence, Remicade[MC], sont

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

similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre eux aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Ce constat permet également de soutenir l'autorisation de l'ensemble des indications demandées pour Renflexis[MC]. Le critère de la valeur thérapeutique est donc satisfait.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 100 mg de poudre de Renflexis[MC] est de 525 $. Pour les indications chez l'adulte, son coût annuel de traitement est le même que celui d'Inflectra[MC]; il varie de 11 025 $ à 25 725 $ pour une personne de 70 kg, selon l'indication, l'année de traitement et la posologie considérées. Lorsqu'il est utilisé pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn, son coût annuel de traitement est inférieur (8 400 $) à celui de Remicade[MC] (15 040 $), pour une personne de 40 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Renflexis[MC] aux autres formulations d'infliximab sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, ainsi que d'une posologie et d'un mode d'administration identiques. Il en ressort que le coût annuel de traitement avec Renflexis[MC] ([redacted] $ à [redacted] $) est inférieur à celui de Remicade[MC] ([redacted] $ à [redacted] $) et identique à celui d'Inflectra[MC] pour les indications correspondantes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée pour évaluer l'efficience de Renflexis[MC]. De fait, puisque sa similarité avec le produit de référence Remicade[MC] a été reconnue et qu'Inflectra[MC] a été jugé similaire à Remicade[MC], rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité des deux biosimilaires d'infliximab soient différents. Dans ce contexte, pour toutes les indications de paiement chez l'adulte, Inflectra[MC] est le seul comparateur pertinent et son coût de traitement annuel est identique à celui de Renflexis[MC]. Pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn, le coût de traitement annuel de Renflexis[MC] est inférieur à celui de Remicade[MC]. En tenant compte de ce qui précède, le produit à l'étude est efficient pour toutes les indications étudiées.

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de retracer des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients qui ont transféré du produit novateur à Renflexis[MC]. Parmi les publications relevées, une seule a été retenue, soit celle de Smolen (2017). Ses résultats indiquent que l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Renflexis[MC] ne seraient pas différentes de celles du produit novateur lorsqu'il est utilisé à la suite d'un traitement avec Remicade[MC].

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur des données de facturation d'infliximab pour chacune des indications demandées. Il y suppose que :

- Le nombre d'ordonnances avec Remicade[MC] est de [redacted] pour la polyarthrite rhumatoïde, de [redacted] pour la spondylite ankylosante, de [redacted] pour l'arthrite psoriasique, de [redacted] pour le psoriasis en plaques et de [redacted] pour les maladies inflammatoires de l'intestin, lesquelles regroupent la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (adulte et enfant).

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

- La proportion de patients atteints de l'une ou l'autre de ces maladies et n'ayant jamais été traités avec l'infliximab varierait de [redacted] % à [redacted] % selon l'indication, et ce pourcentage resterait stable annuellement. Le reste des patients seraient ceux qui reçoivent déjà de l'infliximab.
- La proportion de patients naïfs qui recevraient Renflexis[MC] serait de [redacted] % annuellement.
- Le pourcentage de patients recevant actuellement Remicade[MC] et qui transfèreraient vers Renflexis[MC] est fixé à [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour chacune des trois années. De plus, [redacted] % des patients traités annuellement avec Inflectra[MC] prendraient désormais Renflexis[MC].

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ seraient attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de son produit.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est largement surestimé. Un ensemble de valeurs et d'hypothèses a donc été modifié. De plus, en raison des contextes spécifiques s'appliquant aux différentes indications reconnues pour le paiement évaluées, l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS a été réalisée en deux volets.

<u>Maladie de Crohn chez la clientèle pédiatrique</u>

La loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été adoptée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un médicament concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription. Considérant qu'une telle suspension a été mise en place pour Remicade[MC] pour d'autres indications, lors de l'inscription d'un autre biosimilaire de l'infliximab, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Renflexis[MC] selon un scénario où cette mesure administrative serait également appliquée pour l'indication de paiement chez les enfants atteints de la maladie de Crohn. Ainsi, l'administration de Renflexis[MC] serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Remicade[MC]. L'INESSS a effectué d'autres modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Données de facturation de Remicade[MC] : Le nombre d'enfants atteints de la maladie de Crohn et traités avec Remicade[MC] serait de 71 pour la période du 1er mars 2017 au 28 février 2018. De ceux-ci, 32 % seraient de nouveaux utilisateurs.
- Cessation de l'infliximab : Le pourcentage de patients qui abandonnerait leur traitement serait de 47 % chaque année.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Renflexis[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	267 187 $	389 902 $	425 385 $	1 082 474 $
Nombre de personnes	24	34	37	95
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-211 205 $	-308 208 $	-336 257 $	-855 670 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[c]			-345 646 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevées[d]			-993 349 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations prennent en compte une introduction plus lente du produit (25 %, 50 % et 75 % du scénario de base).
d Les estimations prennent en compte un taux d'abandon annuel plus faible (27 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 856 000 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Renflexis[MC] pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn.

Autres indications (polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn [adulte], colite ulcéreuse, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques)

Pour les indications de traitement chez l'adulte, l'impact budgétaire net serait nul, car le coût de traitement avec Renflexis[MC] est identique à celui d'Inflectra[MC]. Notons que Renflexis[MC] devrait être utilisé chez des patients n'ayant jamais été traités avec l'infliximab. Il est estimé que 159, 234 et 311 patients seront traités avec Renflexis[MC] au cours des trois prochaines années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Renflexis[MC] et Remicade[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Ce constat permet également d'appuyer l'autorisation de l'ensemble des indications demandées pour Renflexis[MC].
- Rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité des trois formulations d'infliximab soient différents. Ainsi, sur la base d'un coût de traitement identique ou inférieur, Renflexis[MC] est jugé efficient pour l'ensemble des indications étudiées.
- Des économies d'environ 856 000 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Renflexis[MC] pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Pour les indications chez l'adulte, l'impact budgétaire serait nul.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et coll.** Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. Rheumatology (Oxford) 2017;56(10):1771-9.

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

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