INFLECTRA[MC] – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques

OCTOBRE 2015

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

Avis

AVANT-PROPOS

Inflectra[MC] est un médicament qui contient de l'infliximab. Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, il s'agit d'un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire un produit biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un produit biologique novateur, dont le brevet est venu à échéance. La mise en marché d'un PBU vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

Les organismes d'homologation ont développé des exigences spécifiques aux PBU, qui sont basées sur une analyse scientifique rigoureuse. Au Canada, les PBU sont réglementés au même titre que les produits biologiques novateurs en vertu du Règlement sur les aliments et drogues. Des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un PBU (*Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU*), Santé Canada 2010). Les exigences de Santé Canada recoupent d'ailleurs, à plusieurs égards, les exigences décrites par l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medecines Agency). La Food and Drug Administration (FDA) dispose elle aussi d'un cadre évaluatif particulier. Il est à noter que ces exigences reposent sur des données de pharmacologie visant à s'assurer que le PBU est très semblable au produit novateur et qu'en présence de différences, ces dernières ne sont pas cliniquement significatives. Selon la trajectoire de la maladie et des considérations pathophysiologiques, des données cliniques complémentaires peuvent être exigées par les organismes d'homologation. Les données cliniques exigées varient en fonction des risques potentiels pour les patients et de l'appréciation des différences moléculaires et de leurs potentielles répercussions cliniques.

Au sein des régimes d'assurance, les PBU visent à réduire le fardeau économique lié au remboursement des médicaments biologiques. Pour les PBU, le développement des études cliniques est moindre que pour les produits novateurs, puisque l'ensemble des études cliniques réalisées avec la molécule novatrice constitue la base scientifique sur laquelle la reconnaissance de l'efficacité et de l'innocuité repose. Une démonstration robuste de la biosimilarité doit être soumise, et celle-ci excède souvent les données ayant été colligées par la molécule de référence. Prenant en compte que l'ensemble des études cliniques est moindre,

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

considérant le rôle des PBU au sein des régimes, les organismes d'homologation ont imposé une obligation incrémentale de suivi clinique aux fabricants desdits produits afin de s'assurer que la balance entre les bénéfices et les risques demeure acceptable.

Certains cliniciens ont soulevé des préoccupations à la suite de l'inscription d'Inflectra[MC] sur les listes de médicaments et de la mise en place de nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS). L'INESSS a donc jugé opportun de réévaluer le PBU de l'infliximab utilisé chez les patients présentant une stabilisation de leur maladie avec le produit novateur à la lumière de ces préoccupations. Celles-ci font état d'un risque potentiel de perte d'efficacité et également de problèmes organisationnels. L'INESSS a procédé à l'évaluation des différents éléments en tenant compte des critères prévus à la Loi et des considérations propres à l'évaluation des PBU. Il est important de rappeler qu'au-delà des considérations d'ordre économique mentionnées précédemment, les PBU visent à assurer un accès équitable et raisonnable aux soins requis par l'état de santé des personnes tout en garantissant la pérennité des régimes d'assurance.

Dans la démarche d'évaluation, les risques cliniques et économiques, tant du point de vue individuel que collectif, ont été pris en compte sans que ne soit mis de côté l'aspect de la justice distributive. Comme toutes les évaluations de l'INESSS, celle-ci repose sur l'analyse des données probantes. C'est donc toujours avec ce souci de rigueur scientifique que les préoccupations soulevées par les cliniciens sont prises en considération, afin de s'assurer que les appréhensions soient fondées sur des données probantes robustes.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra[MC] est un PBU de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade[MC] (Janssen). L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Inflectra[MC] est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour ces indications depuis le 1er février 2015. Remicade[MC] est inscrit sur les listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont celles pour lesquelles Inflectra[MC] est indiqué ainsi que pour la maladie de Crohn et l'arthrite juvénile idiopathique.

Il s'agit de la deuxième évaluation d'Inflectra[MC] réalisée à l'initiative de l'INESSS afin d'évaluer les données cliniques sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez les patients présentant une stabilisation de leur maladie avec le produit novateur. Un groupe d'experts dans le domaine de la rhumatologie et de l'immunologie a été formé pour le soutenir dans l'évaluation des données probantes au sujet de l'efficacité et de l'innocuité du PBU de l'infliximab, principalement concernant les différentes préoccupations de ce dossier.

BREF HISTORIQUE

2 février 2015	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
12 février 2015	Nouvelle règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) par le ministre de la Santé et des Services sociaux
19 février 2015	Publication de l'infolettre numéro 266 par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) précisant les modalités d'application des nouvelle règles

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS). Le remboursement du Remicade[MC] est permis lorsque le centre de perfusion où est administré ce dernier est plus près du domicile du patient que le centre de perfusion où est administré l'Inflectra[MC] et lui est plus facilement accessible, compte tenu de son état de santé.

24 avril 2015 Publication de l'infolettre numéro 020 par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) précisant une modification temporaire aux modalités de remboursement du Remicade[MC], permettant le remboursement du Remicade[MC] chez les personnes le recevant avant le 24 avril 2015.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS a jugé que la preuve appuyant la biosimilarité d'Inflectra[MC] avec Remicade[MC] était suffisamment robuste pour reconnaitre sa valeur thérapeutique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Cette preuve était basée sur plusieurs éléments dont :

- Les données de caractérisation comparatives qui démontrent une biosimilarité entre les deux produits sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, de l'activité biologique, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité.
- Les résultats de l'étude PLANETRA (Yoo mai 2013), de niveau de preuve élevée, qui démontrent une efficacité et une innocuité comparables entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur chez 606 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité est évaluée sur des paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie sur une période de 30 semaines.
- Les résultats de l'étude PLANETAS (Park octobre 2013), de niveau de preuve modéré, qui démontrent que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'efficacité du PBU de l'infliximab sont comparables à ceux du produit novateur chez 250 adultes atteints de spondylite ankylosante. L'efficacité est évaluée sur deux paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie sur une période de 30 semaines.
- Les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des données cliniques pour l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques, notamment :
  - la similarité de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante avec celle de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques;
  - la biosimilarité démontrée entre les deux produits;
  - la similarité des schémas posologiques de l'infliximab utilisés dans ces pathologies;
  - l'expérience clinique acquise avec Remicade[MC].

Dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à une recension des écrits et à une évaluation des données probantes pouvant soutenir les préoccupations des cliniciens à savoir un risque potentiel de perte d'efficacité et de survenue d'effets indésirables causées par des différences quant à la structure moléculaire entre les deux produits d'infliximab.

Dans un premier temps, les données de caractérisation comparatives non publiées évaluées par Santé Canada ont été revues afin de mieux apprécier les différences pouvant exister entre les deux produits d'infliximab ainsi que leurs répercussions cliniques potentielles. L'analyse approfondie de ces données confirme que la caractérisation de la structure moléculaire de chacun des produits (c'est-à-dire la structure primaire, les structures d'ordres supérieurs, la pureté de la molécule, les isoformes et l'oxydation de la molécule) est comparable et que cela

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

satisfait aux critères émis par Santé Canada. Aucune différence n'est observée entre les deux anticorps en ce qui a trait à leur liaison au TNF-α et à la neutralisation de celui-ci. Toutefois, de légères différences sont observées dans leur profil de glycosylation. Le PBU de l'infliximab contient un plus faible taux d'espèces non fucosylés que le produit de référence. Notons que de telles différences pourraient également être observées entre deux lots de production du PBU de l'infliximab comme entre deux lots de production du produit novateur, dans le respect des normes établies par Santé Canada. La glycosylation influence la flexibilité des chaines lourdes de l'anticorps et joue un rôle dans les mécanismes immunomodulateurs et d'immunogénicité. D'un point de vue clinique, cette différence pourrait se traduire par une efficacité et une immunogénicité plus faibles ou plus grandes du PBU de l'infliximab comparativement au produit novateur. De l'avis des experts en immunologie consultés, il est difficile d'apprécier ces conséquences sur l'unique base des données de caractérisation comparatives puisque le mécanisme d'action de l'infliximab dans les différentes indications reconnues n'est pas entièrement connu. La conduite d'essais cliniques comparant le PBU de l'infliximab par rapport au produit novateur permet de mettre en lumière les réelles répercussions cliniques liées aux légères différences structurales observées entre les deux produits. Or, les résultats des études PLANETRA et PLANETAS viennent confirmer qu'en dépit des légères différences identifiées lors des études non cliniques, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité des deux molécules d'infliximab sont semblables.

Les experts considèrent que ces données sont robustes et suffisantes pour adhérer à cette conclusion. Ils sont cependant réticents à extrapoler celle-ci lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez un patient dont la maladie est stable avec Remicade[MC], car les patients inclus dans les études cliniques n'avaient jamais reçu d'infliximab antérieurement. Des données non publiées issues de l'analyse de banque de données, présentées sous forme d'affiches, ont été portées à l'attention de l'INESSS pour soutenir les préoccupations quant aux risques potentiels de perte d'efficacité lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez un patient dont la maladie est stable avec Remicade[MC]. Elles rapportent notamment qu'en présence d'une perte d'efficacité avec un anti-TNF-α, l'utilisation d'un médicament avec un mécanisme d'action différent serait une option thérapeutique ayant un taux de rétention sur 5 ans plus élevé que l'utilisation d'un deuxième ou un troisième anti-TNF-α. De plus, les anti-TNF-α couramment utilisés présentent un taux de rétention similaire, qu'ils soient utilisés l'un avant l'autre ou vice-versa. Les résultats obtenus ne permettent pas de soutenir les préoccupations sur le risque de perte d'efficacité lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez une personne dont la maladie est stabilisée avec le produit novateur.

L'INESSS a procédé à une recension systématique des écrits sur les banques PubMed et www.clinicaltrials.gov afin de cerner des publications portant sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec un traitement par Remicade[MC]. Un nombre limité de publications, toutes sous forme d'abrégés présentés dans des congrès, ont été répertoriés. Certaines d'entre elles portent sur une population pédiatrique ou atteinte d'une maladie inflammatoire de l'intestin pour laquelle cet usage n'est pas indiqué au Canada. Seulement trois publications concernent les indications reconnues pour le PBU de l'infliximab. L'une d'elles ne rapporte pas de résultats sur les paramètres d'efficacité les plus utilisés pour évaluer l'efficacité des traitements dans ces pathologies. Ainsi, les abrégés de Yoo (octobre 2013) et de Park (décembre 2013) ont été retenus. Par ailleurs, une étude à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, d'une durée de 2 ans, ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du PBU de l'infliximab comparativement à celles du produit

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

novateur chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec un traitement par Remicade[MC], est actuellement en cours (NOR-SWITCH).

Les abrégés de Yoo (octobre 2013) et de Park (décembre 2013), tous les deux préparés pour le congrès annuel de l'American College of Rheumatology (ACR-ARHP) de 2013, rapportent les résultats des phases de prolongation en mode ouvert des études PLANETRA et PLANETAS, respectivement. Les patients recevant le PBU de l'infliximab lors de l'étude initiale, d'une durée de 54 semaines, continuent ce traitement alors que les patients recevant Remicade[MC] sont transférés au PBU pour une durée supplémentaire de 48 semaines (102 semaines au total). La phase de prolongation de l'étude PLANETRA inclut 302 sujets tandis que 174 personnes ont participé à celle de l'étude PLANETAS.

Les résultats de ces abrégés montrent que les bénéfices cliniques obtenus après 54 semaines de traitement avec le PBU de l'infliximab se maintiennent jusqu'à 102 semaines de traitement, tant chez les patients qui ont reçu le PBU depuis le début de l'étude que chez ceux dont le PBU a remplacé le produit novateur. L'efficacité du PBU de l'infliximab dans les deux groupes s'est avérée comparable tout au long de l'étude. Il n'y pas de signal d'effets indésirables ni d'une immunogénicité plus marquée lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé en remplacement du produit novateur.

Le niveau de preuve de ce type de publication est faible. Les données présentées sont parcellaires, ce qui rend l'appréciation de la qualité méthodologique des études difficile. Il s'agit d'études de cohortes prospectives, non contrôlées avec les limites méthodologiques inhérentes à ce type de devis. Malgré ces limites, les résultats observés sont rassurants quant aux préoccupations émises par les cliniciens. De l'avis des experts consultés, ce type de devis n'est pas satisfaisant pour répondre aux préoccupations sur le risque potentiel de perte d'efficacité et de survenue d'effets indésirables causées par des différences quant à la structure moléculaire des deux produits d'infliximab. De plus, ils considèrent que le nombre de patients inclus dans les études et leur durée ne sont pas suffisants pour confirmer l'absence ou non de répercussions cliniques. Seules des études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans peuvent permettre de répondre à leurs préoccupations. Bien qu'il soit souhaitable que de telles données soient disponibles, l'INESSS est d'avis que dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, une telle exigence n'est pas réaliste. Les preuves scientifiques exigées par les organismes règlementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.

En somme, la biosimilarité entre les deux produits d'infliximab est démontrée sur le plan de la qualité du produit, de l'activité biologique, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité. De plus, les résultats de l'étude PLANETRA et ceux de l'étude PLANETAS montrent que les légères différences structurales observées entre les deux produits n'ont pas de répercussions cliniques. Le PBU de l'infliximab présente une efficacité et une innocuité comparables avec le produit novateur. Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade[MC]. D'ailleurs, les abrégés précédemment décrits n'indiquent pas de signaux d'efficacité, d'effets indésirables ni d'immunogénicité différents chez cette population. Par

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ailleurs, l'INESSS a eu accès à des données non publiées du programme de surveillance après la mise en marché. Les rapports de cas recensés entre juillet 2013 et janvier 2015, ne révèlent pas d'augmentation du risque d'effets indésirables. De plus, aucun cas de perte d'efficacité n'a été rapporté lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé pour remplacer le produit novateur. Par conséquent, bien que l'INESSS demeure sensible aux préoccupations des experts, à la suite d'une vérification approfondie du dossier, il estime que ces craintes ne sont pas fondées sur des données probantes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que les données analysées dans la présente évaluation ne leur permettent pas de modifier leur opinion sur la valeur thérapeutique du PBU de l'infliximab. Leur opinion demeure favorable à l'égard de la valeur thérapeutique de celui-ci comme traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques est reconnues, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de l'infliximab que chez ceux dont la maladie est stabilisée avec Remicade[MC].

Motifs de la position unanime

- La biosimilarité est démontrée entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur.
- L'analyse approfondie des données non cliniques comparatives sur la caractérisation du PBU de l'infliximab par rapport au produit de référence révèle de légères différences en ce qui a trait aux degrés de fucosylation de la molécule.
- Il est difficile d'apprécier les répercussions cliniques de cette différence sur l'unique base de ces données puisque le mécanisme d'action de l'infliximab est encore peu connu.
- Les résultats de deux études de bonne qualité méthodologique démontrent que le PBU présente des bénéfices cliniques et un profil d'innocuité comparables à ceux du produit novateur.
- Malgré des données actuellement limitées et d'un niveau de preuve faible sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des patients dont la maladie est stabilisée avec Remicade[MC], les résultats observés sont rassurants quant aux préoccupations émises par les cliniciens.
- De l'avis des experts consultés, seules des études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans permettrait de les rassurer.
- Dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, la réalisation d'études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans n'est pas réaliste.
- Les preuves scientifiques exigées par les organismes règlementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.
- Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade[MC].

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

Le coût de traitement avec Inflectra[MC] est inférieur à celui de Remicade[MC] d'environ 31 %. Par exemple, le coût annuel du traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec Remicade[MC], comprenant une phase d'induction à la dose initiale de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de maintien à la dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, est de 22 560 $ pour la première année et de 19 740 $ pour les années subséquentes chez une personne de 70 kg. Ces coûts seraient respectivement de 15 600 $ et 13 650 $ avec Inflectra[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, la présente évaluation n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement. Inflectra[MC] est une option thérapeutique plus efficiente que Remicade[MC] pour les quatre indications qui lui sont reconnues : il procure des bénéfices cliniques semblables pour des coûts moindres de l'ordre de 31%, correspondant à des économies annuelles par personne variant entre 6 960 $ et 11 020 $, selon l'indication et la posologie retenue. En conséquence, l'INESSS juge qu'Inflectra[MC] satisfait toujours aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Compte tenu du fait qu'Inflectra[MC] et Remicade[MC] ont les mêmes dénominations communes, formes et teneurs, l'inscription aux listes d'Inflectra[MC] fait en sorte que la méthode du prix le plus bas (PPB) sert à établir le prix payable de l'infliximab pour les quatre indications considérées. Ainsi, si une personne souhaite recevoir Remicade[MC], elle doit débourser un excédent variant d'environ 7 950 $ à 12 590 $ annuellement, selon la posologie utilisée et sa maladie. Cela représente pour le patient un fardeau financier très important.

Depuis l'usage de l'infliximab en contexte ambulatoire, des cliniques privées de perfusion financées par le fabricant de Remicade[MC] ont été mises sur pied et elles faisaient partie des éléments considérés dans l'analyse économique de la demande d'inscription du produit. Depuis l'inscription d'Inflectra[MC] en février 2015, des cliniques de perfusion ont été déployées par son fabricant, mais ce réseau est actuellement moindre que celui développé par le fabricant de Remicade[MC]. Cette situation fait en sorte de limiter l'accès au PBU pour les patients de certaines régions de la province. Les nouvelles règles mises en place concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) prennent en compte cette situation et permettent, par un code justificatif, le remboursement du produit novateur lorsque le centre de perfusion où est administré ce dernier est plus près du domicile du patient que le centre de perfusion où est administré Inflectra[MC]. Il est cependant raisonnable de croire que le nombre de cliniques de perfusion pour le PBU augmentera avec son utilisation et que le recours au code justificatif permettant le remboursement de Remicade[MC] diminuera. Par ailleurs, puisque l'administration de produits de l'infliximab se fait par des cliniques de perfusions différentes, la logistique entourant l'accès au PBU de l'infliximab est plus complexe chez les personnes recevant déjà le produit novateur. En effet, les médecins devront prévoir de refaire des démarches pour inscrire les patients à la nouvelle clinique.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

De plus, le développement d'un réseau de cliniques de perfusion financé par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien d'un tel réseau privé est étroitement lié à la vente du médicament qui a motivé la mise en place de ce dernier. Dans l'éventualité où l'un des produits perdrait une grande part de marché, il est appréhendé que le nombre de cliniques puisse diminuer, limitant ainsi l'accès à l'administration de certains produits inscrits aux listes. Il est peu probable que le réseau public soit en mesure de répondre à une demande accrue de perfusions dans un court laps de temps. De plus, de telles pratiques font en sorte de fidéliser la clientèle à un médicament et de rendre plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion des cliniques de perfusion est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

À la lumière des nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) et des préoccupations soulevées quant à l'usage du PBU chez les patients dont la maladie est stabilisée avec Remicade[MC], l'INESSS a effectué une mise à jour de sa précédente analyse d'impact budgétaire. En effet, la modification temporaire aux modalités de remboursement de Remicade[MC], permettant le remboursement de ce dernier chez les personnes le recevant avant le 24 avril 2015, pourrait être maintenue pour répondre à ces préoccupations. L'analyse a pour objectif d'évaluer l'impact de ces deux éléments sur le budget de la RAMQ pour les quatre indications reconnues pour Inflectra[MC].

Afin d'informer le décideur, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage d'Inflectra[MC] selon trois scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : les nouvelles règles concernant la mention *ne pas substituer* (NPS) sont appliquées, Inflectra[MC] serait utilisé chez l'ensemble des patients à l'exception de ceux pour qui le centre de perfusion où est administré Remicade[MC] est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé.
- Scénario B : le maintien sur une période d'un an de la mesure administrative temporaire actuellement en vigueur, permettant le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015, l'usage d'Inflectra[MC] serait limité aux patients n'ayant jamais été traités avec Remicade[MC] et qui ont accès à une clinique de perfusion d'Inflectra[MC] dans leur région. Pour les années subséquentes, Inflectra[MC] serait utilisé pour l'ensemble des patients à l'exception de ceux pour qui le centre de perfusion où est administré Remicade[MC] est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé.
- Scénario C : le maintien sur une période de 3 ans de la mesure administrative temporaire actuellement en vigueur, permettant le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015, Inflectra[MC] serait utilisé seulement chez les patients qui n'ont jamais été traités avec Remicade[MC] et pour qui le centre de perfusion où est administré Inflectra[MC] est plus facilement accessible.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'usage d'Inflectra[MC] selon l'application de certaines mesures administratives pour les quatre indications qui lui sont reconnues

Scénarios[a]		An 1	An 2	An 3	Total
Scénario A : Application des nouvelles règles concernant la mention *ne pas substituer* (NPS)					
INESSS	RAMQ	-5 851 544 $	-6 523 620 $	-7 259 660 $	-19 634 823 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[b]			-18 363 980 $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées[c]			-20 941 427 $
Scénario B : Maintien de la mesure administrative temporaire d'une durée d'un an permettant le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015					
INESSS	RAMQ	-715 037 $	-6 523 620 $	-7 259 660 $	-14 498 317 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[b]			-13 911 892 $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées[c]			-15 435 115 $
Scénario C : Maintien de la mesure administrative temporaire d'une durée de trois ans permettant le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015					
INESSS	RAMQ	-715 037 $	-1 525 490 $	-2 441 696 $	-4 682 223 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[b]			-3 792 710 $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées[c]			-5 000 159 $

a Estimations incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Estimations obtenues en retenant des proportions plus faibles de patients pour qui le centre de perfusion où Remicade[MC] est administré est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé

c Estimations obtenues en retenant des proportions plus élevées de patients pour qui le centre de perfusion où Remicade[MC] est administré est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé

L'INESSS a effectué son analyse d'impact budgétaire selon une méthodologie basée sur la distribution des ordonnances standardisées aux 30 jours, extrapolée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1er janvier 2009 au 30 juin 2015. Il a retenu les hypothèses suivantes :

- une croissance du marché de l'infliximab variant de 0 % à 10 %, selon l'indication;
- au cours des trois prochaines années, 30 %, 25 % et 20 % des patients auraient plus facilement accès à un centre de perfusion où est administré Remicade[MC]. Compte tenu de leur condition, ces patients pourraient recevoir Remicade[MC];
- selon l'application ou non d'une mesure administrative, le nombre de personnes pour qui le coût de traitement d'Inflectra[MC] est retenu varie grandement. Dans les scénarios B et C, en plus d'être influencé par l'accessibilité aux cliniques de perfusion d'Inflectra[MC], leur nombre dépend principalement de la proportion de personnes n'ayant jamais été traitées avec Remicade[MC], qui est estimée à 5 % annuellement.

Compte tenu de ces hypothèses, des économies associées à l'usage d'Inflectra[MC] d'environ 19,6 M$ seraient à prévoir pour les trois premières années lorsque les nouvelles règles concernant la mention *ne pas substituer* (NPS) sont appliquées. Dans un contexte où une mesure administrative d'une durée d'un an ou de 3 ans, permettant le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015, est considérée, les économies associées à l'usage d'Inflectra[MC] sont réduites à 14,5 M$ et à 4,7 M$, respectivement. Le coût d'opportunité associé à l'une ou l'autre des mesures, sur trois ans, est de 5,1 M$ et de 14,9 M$. En d'autres termes, le coût d'opportunité associé au remboursement de Remicade[MC] chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 est d'environ 5 M$ par 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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Considérations particulières

Le développement de PBU est un nouveau concept dans le domaine scientifique qui suscite beaucoup de préoccupations tant au Québec qu'ailleurs dans le monde. L'expérience clinique avec ce type de médicaments est à développer puisque leur arrivée sur le marché est relativement récente. De plus, la méconnaissance des exigences relatives à l'homologation des PBU par les organismes règlementaires, ainsi que l'interprétation des données appuyant la biosimilarité entre le PBU et son produit de référence jouent un rôle important dans l'acceptation des cliniciens de prescrire ce médicament et des patients de le recevoir.

En plus des préoccupations discutées à la section de la valeur thérapeutique, les cliniciens craignent également que la gestion d'une perte d'efficacité soit plus complexe à la suite de l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des personnes dont la maladie était stabilisée initialement avec le produit novateur et que des réactions perfusionnelles soient plus fréquentes dans l'éventualité d'une réintroduction du produit novateur de l'infliximab à la suite de l'usage du PBU. Ces hypothèses sont évoquées étant donné que l'infliximab se distingue des autres agents biologiques par son immunogénicité plus importante, sans toutefois qu'il n'y ait pour les appuyer de données ou d'éléments particuliers émanant de l'expérience européenne où le PBU est utilisé depuis plus longtemps.. Par ailleurs, ils ont émis certaines préoccupations d'ordre logistique et organisationnel lorsque les patients recevant déjà Remicade[MC] se voient prescrire Inflectra[MC]. En effet, puisque l'administration de ces produits se fait par des cliniques de perfusion différentes, ils doivent amorcer de nouvelles démarches de références pour s'assurer que le patient ait accès à une clinique. Cela demande du temps et pourrait entraîner des délais dans l'administration des traitements. Par conséquent, les cliniciens sont d'avis que les patients recevant déjà Remicade[MC] devraient pouvoir poursuivre leur traitement et que les nouvelles règles relatives à la mention *ne pas substituer* (NPS) devraient tenir compte de cette situation particulière.

Du point de vue des patients, à la lumière des lettres reçues de patients ou d'associations, il persiste une inquiétude, pour ceux recevant déjà Remicade[MC], quant au fait de subir une perte d'efficacité avec le PBU, étant donné les préoccupations scientifiques et cliniques soulevées par les cliniciens; ou du moins, par les nombreuses informations véhiculées sur le sujet. Finalement, les patients apprécient le programme de support accompagnant l'administration du médicament novateur et sont inquiets de ne pas avoir le même service avec le fabricant du PBU de l'infliximab. En effet, plusieurs patients rapportent qu'ils ont développé un lien de confiance avec l'équipe de soins de la clinique de perfusion et un changement de clinique leur causerait une grande anxiété.

L'INESSS estime qu'il faut également prendre en compte le concept de justice distributive prescrit par la Loi sur l'assurance médicaments et énoncé à l'article 2 de celle-ci. Le Québec s'est doté d'un régime public d'assurance médicaments, car la santé est considérée comme une valeur importante et qu'il a été jugé essentiel que tout un chacun y ait un accès, circonscrit dans les limites de notre société libre et démocratique. À cet effet, la loi énonce que le régime général d'assurance médicaments (RGAM) est limité et qu'il prévoit un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé ». Le caractère d'« accès raisonnable » renvoie aux ressources disponibles qui sont limitées et qui doivent être prises en compte afin d'assurer la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Le caractère « équitable » impose, quant à lui, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé et du partage des gains de santé ou des risques entre les membres de notre société.

À cet égard, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen le remboursement d'Inflectra[MC] pour les quatre indications reconnues constitue une décision responsable, juste et équitable pour assurer la pérennité du RGAM, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de l'infliximab que chez ceux dont la maladie est stabilisée avec Remicade[MC]. Cependant, considérant le peu de recul avec ce nouveau concept scientifique, le remboursement de Remicade[MC] chez les personnes dont la maladie est stabilisée avec ce dernier pourrait constituer une mesure acceptable seulement pour une durée limitée, le temps de permettre la mise en place des cliniques d'Inflectra[MC] par le fabricant, la création et l'optimisation de protocole de transfert et de liens entre les cliniques ainsi que l'acceptation des cliniciens à prescrire le PBU de l'infliximab pouvant être favorisée par des démarches éducationnelles continues.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le remboursement d'Inflectra[MC] pour les quatre indications reconnues est une décision toujours responsable, juste et équitable pour assurer la pérennité du RGAM. Cependant, considérant le peu de recul avec ce nouveau concept scientifique, le maintien de la mesure administrative permettant le remboursement de Remicade[MC] pour les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 pourrait constituer une mesure acceptable seulement pour une durée limitée, le temps de permettre :

- la mise en place du réseau des cliniques;
- la création et l'optimisation de protocole de transfert et de liens entre les cliniques;
- l'acceptation des cliniciens à prescrire le PBU de l'infliximab pouvant être favorisée par des démarches éducationnelles continues.

Motifs de la position unanime

- Le développement de PBU est un nouveau concept dans le domaine scientifique qui suscite beaucoup de préoccupations tant au Québec qu'ailleurs dans le monde.
- La biosimilarité est démontrée entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur.
- Les résultats de deux études de bonne qualité méthodologique démontrent que le PBU procure des bénéfices cliniques et présente un profil d'innocuité comparable à ceux du produit novateur.
- Dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, les preuves scientifiques exigées par les organismes règlementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées comme suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.
- Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade[MC].
- Le coût de traitement avec Inflectra[MC] est inférieur à celui de Remicade[MC] d'environ 31 %.
- Inflectra[MC] est une option thérapeutique plus efficiente que Remicade[MC] pour les quatre indications qui lui sont reconnues : il procure des bénéfices cliniques

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

semblables pour des coûts moindres de l'ordre de 31%, ce qui correspond à des économies annuelles par personne variant entre 6 960 $ et 11 020 $, selon l'indication et la posologie retenues.

- Le coût d'opportunité annuel associé au remboursement de Remicade[MC] chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 est d'environ 5 M$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Park W, Hrycaj P, Jeka S et al.** A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013 October;72(10):1605-1612.
- **Park W, Miranda P, Brzosko M et al.** Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 (abstract L15). Arthritis Rheum. 2013 december;65(12):3326. (
- **Santé Canada.** Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 5 mars 2010.
- **Sokka T et Kautiainen H.** Clinical experience with infliximab biosimilar- switch from remicade. EULAR Congress Rome, Italy Abstract SAT0174.
- **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al.** A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013 May;72(10):1613-1620.
- **Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al**. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 (abstract 39033). Arthritis Rheum. 2013 december;65(12):3319.
- **Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al.** A phase 3 randomised controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013 June;72 (Suppl 3):73.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).