

INFLECTRA^{MC}

Traitement de la maladie de Crohn chez les enfants

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Inflectra

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Pfizer

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Inflectra^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau

Indications reconnues

- ◆ pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

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

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra^{MC} est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade^{MC}. C'est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise en agissant sur le système immunitaire. Actuellement, Inflectra^{MC} est inscrit dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de la maladie de Crohn chez l'adulte selon certaines conditions. Il a aussi récemment obtenu l'approbation de Santé Canada pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant. Un autre biosimilaire de l'infliximab, Renflexis^{MC}, figure sur les listes pour ces mêmes indications et l'INESSS en a récemment évalué un autre, Avsola^{MC}, pour lequel la décision du ministre est attendue. Quant à Remicade^{MC}, il est inscrit sur les listes des médicaments pour la plupart de ces indications, sauf pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'adulte. Il s'agit de la première évaluation d'Inflectra^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

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 d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, en ce qui concerne le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant, cet avis a été émis le 28 août 2019. Il vient confirmer qu'Inflectra^{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. Le critère de la valeur thérapeutique d'Inflectra^{MC} est donc satisfait pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Cependant, en février 2020, la Direction des services de santé de l'INESSS, dans le cadre de travaux portant sur l'innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques ([INESSS 2020](#)), a mené une consultation auprès de plusieurs cliniciens québécois, dont deux gastroentérologues. Parmi les informations recueillies, les éléments pertinents dans le cadre de l'évaluation en cours sont les suivants :

- Tous les cliniciens consultés sont d'avis que les enfants traités par un médicament biologique, quelle qu'en soit la raison médicale, devraient être exclus d'une politique de substitution non médicale.

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

- L'utilisation d'un biosimilaire pour des patients n'ayant jamais été traités est peu fréquente en gastroentérologie pédiatrique. En conséquence, on a peu de données étayant cet usage dans cette population qui présente souvent une atteinte grave et pour qui la stabilisation des symptômes peut être difficile.
- Le risque de rechute ou de perte de réponse au traitement est aussi élevé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin et il n'est pas rare que ceux-ci aient connu plusieurs échecs de traitement.
- Les options thérapeutiques étant très limitées en gastroentérologie, les cliniciens consultés craignent qu'une perte de réponse au traitement survienne après la substitution d'un médicament encore efficace et qu'un retour en arrière soit très difficile si l'état de santé du patient se dégrade. C'est pourquoi ils soulignent l'importance de bien évaluer l'état de santé d'une personne avant d'envisager une substitution.

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

Le prix de vente garanti (PVG) d'une fiole d'Inflextra^{MC} contenant 100 mg d'infliximab est de 525 \$. Ce prix est supérieur à celui de Renflexis^{MC} (493 \$), mais inférieur à celui de Remicade^{MC} (940 \$). Notons toutefois que pour ce dernier, la RAMQ applique la mesure du prix le plus bas (PPB).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Inflextra^{MC} à Renflexis^{MC} et à Remicade^{MC} dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Le fabricant estime qu'Inflextra^{MC} a un coût de traitement annuel par patient de 16 876 \$ dans la première année et de 12 657 \$ les années subséquentes. En raison de l'application de la mesure du PPB par la RAMQ, ces coûts sont identiques à ceux de Renflexis^{MC}. Pour cette même raison, ces coûts sont les mêmes que ceux de Remicade^{MC} pour les patients naïfs, mais sont cependant inférieurs (24 082 \$) pour les patients expérimentés.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est justifiée puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'infliximab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Dans la perspective d'un système public de santé et de services sociaux (MSSS), il adhère au constat qu'Inflextra^{MC} serait au même coût que Renflexis^{MC} et Remicade^{MC} en raison de l'application par la RAMQ de la mesure du PPB au moment du remboursement. Cependant, dans une perspective élargie, il appert qu'Inflextra^{MC} a un coût de traitement supérieur de 6,5 % à celui de Renflexis^{MC}; différence (1 091 \$ la première année et 818 \$ les années subséquentes) que le patient pourrait devoir assumer pour se procurer Inflextra^{MC}.

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 répertorié plusieurs études observationnelles (Kang 2018; Siczowska 2016; Sladek 2017; van Hoeve 2019) portant sur de petites populations d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, pour qui Inflextra^{MC} remplace le produit de référence (switch). Les résultats de ces études montrent que la transition vers Inflextra^{MC} n'a pas eu d'effet sur la réponse clinique à l'infliximab et que les profils d'innocuité et d'immunogénicité sont restés les mêmes.

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

Mentionnons qu'une recension exhaustive des écrits scientifiques portant sur les données de substitution (switch) a été effectuée, notamment en gastroentérologie, par la Direction des services de santé de l'INESSS lors des travaux précités de février 2020. La méthodologie et les constats complets de cette revue systématique figurent dans le document « État des connaissances » ([INESSS 2020](#)).

Le fabricant d'Inflectra^{MC} finance l'accès à un réseau de cliniques de perfusion privées étant donné que l'infliximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Ce réseau regroupe des cliniques situées partout au Canada. Ainsi, une hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est pas attendue.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'ajout d'une indication reconnue à Inflectra^{MC} pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Elle repose notamment sur des données d'IQVIA^{MC} RxDynamics^{MC}. Les principales hypothèses retenues sont les suivantes :

- Nombre moyen de patients traités annuellement : 935 patients expérimentés et 10 patients naïfs.
 - Taux d'abandon : 5 % pour les patients expérimentés) et 15 % pour les patients naïfs.
 - Pourcentage de patients expérimentés remplaçant le produit de référence par un biosimilaire (switch) : 95 % la 1^{re} année et 50 % les années suivantes.
 - Parts de marché d'Inflectra^{MC} : 30 % des parts de marché des biosimilaires.
 - Coût annuel moyen par patient : 16 876 \$ la première année et 12 657 \$ les années subséquentes.
- Selon le fabricant, une incidence budgétaire de 0 \$ est à prévoir sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié le nombre de patients admissibles en supposant que les patients ne changeront pas de formulation d'infliximab en cours de traitement. L'amorce d'un traitement par Inflectra^{MC} serait ainsi limitée à ceux n'ayant jamais été traités (patients naïfs). Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, on dénombre 27 et 19 patients amorçant un traitement à base d'infliximab dans les années 2017 et 2018, respectivement; aucun patient n'a toutefois amorcé un tel traitement depuis janvier 2019 pour cette indication.

Ainsi, aucune incidence n'est présumée sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue à Inflectra^{MC}. Il convient toutefois de noter que même si un patient devait amorcer Inflectra^{MC} au cours de ces années, l'application par la RAMQ de la mesure du PPB ferait qu'il n'y aurait aucun impact financier additionnel sur son budget.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande au ministre d'ajouter sur les listes des médicaments des indications reconnues à Inflectra^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants, si certaines conditions sont respectées. Celles-ci figurent au début de cet avis. Les éléments suivants ont été considérés pour formuler cette recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Inflectra^{MC} et Remicade^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux

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

produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

- Malgré son coût de traitement inférieur à celui de Remicade^{MC}, Inflectra^{MC} est jugé non efficient pour l'indication demandée, en raison de son coût supérieur à Renflexis^{MC}, différence de coût potentiellement assumée par le patient.
- Aucune incidence n'est attendue sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION (SI PERTINENT)

- En juin 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription concernant un autre médicament biosimilaire d'infliximab : Avsola^{MC}. Le prix soumis pour ce biosimilaire est inférieur (493 \$) à celui d'Inflectra^{MC}.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis d'Inflectra^{MC}, de Renflexis^{MC} et de Remicade^{MC} et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. État des connaissances rédigé par Isabelle Dufort, Émilie Viel et Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS;2020. 80 p.
- **Kang B, Lee Y, Lee K, et coll.** Long-term outcomes after switching to CT-P13 in pediatric-onset inflammatory bowel disease: A single-center prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(3):607-16.
- **Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, et coll.** Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016;10(2):127-32.
- **Sladek M, Vultaggio A, Ghione S, et coll.** Abstract P661. Comparable clinical efficacy, safety and immunogenicity of infliximab biosimilar (CT-P13) after transition from reference infliximab (Remicade®) in children with established inflammatory bowel disease: a multi-centre prospective observational study. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl 1):S418.
- **van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, et coll.** Efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity is not affected by switching from infliximab originator to a biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit* 2019;41(3):317-24.

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

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