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

REMSIMA[MC] SC

Polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Remsima SC
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Celltrion
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 120 mg/ml (1 ml)

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'inscrire Remsima[MC] SC sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

  Les autorisations d'infliximab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses d'infliximab pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement de l'infliximab sous forme intraveineuse pour la polyarthrite rhumatoïde.

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

  - une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
    - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;

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).

- une diminution de 0,2 du score au HAQ;
- un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison de 120 mg toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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 le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. L'infliximab est un agent de rémission modificateur de la maladie (ARMM) biologique, qui est commercialisé depuis plusieurs années sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (I.V.) pour le traitement de certaines maladies auto-immunes. Actuellement, l'infliximab sous cette forme I.V. (Inflectra[MC], Avsola[MC], Renflexis[MC]) est inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la PAR modérée ou grave. Mentionnons que le nom de recherche d'Inflectra[MC] est le CT-P13 et que ce même produit est commercialisé dans certains pays sous le nom de commerce Remsima[MC]. Remsima[MC] SC représente le premier médicament d'infliximab destiné à une administration sous-cutanée (S.C.). Les formes I.V. et S.C. sont approuvées par Santé Canada « en association avec le méthotrexate pour la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère ». Comme le recommande la monographie de produit (Celltrion 2021), la forme S.C. de l'infliximab doit être utilisée comme traitement de maintien après une phase d'induction de six semaines (soit après au moins deux doses) d'infliximab I.V. Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour Remsima[MC] S.C.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude CT-P13 3.5 (Westhovens 2018, Westhovens 2021, Yoo 2019) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La partie 2 de l'étude CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) est un essai multicentrique de non-infériorité de phase I/III à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée pouvant aller jusqu'à 64 semaines. À noter qu'à partir de la semaine 30, l'étude était à devis ouvert. L'essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la forme S.C. de l'infliximab à celles de sa forme I.V., toutes deux en association avec du méthotrexate, pour le traitement de maintien d'adultes atteints de PAR active depuis au moins 6 mois selon les critères de l'*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) (Aletaha 2010). Une maladie active est définie par au moins 6/28 articulations enflées, au moins 6/28 articulations sensibles et une concentration sérique de la protéine C-réactive (*C-reactive protein*; CRP) de plus de 0,6 mg/dl. Pour être inclus, les patients devaient présenter une réponse

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).

inadéquate à un traitement d'au moins 3 mois par le méthotrexate, à une dose stable allant de 12,5 à 25 mg par semaine, depuis 4 semaines ou plus avant le début du traitement. De plus, les patients admissibles ne devaient pas avoir déjà reçu d'agent biologique. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification, notamment selon la concentration sérique de CRP (0,6 ou moins ou plus de 0,6 mg/dl à la semaine 2) et le poids (100 ou moins ou plus de 100 kg à la semaine 6).

Lors de la période d'induction, 357 patients ont reçu à devis ouvert la dose de 3 mg/kg d'infliximab I.V. (CT-P13) aux semaines 0 et 2. Les patients n'ayant pas eu d'intolérance pendant la phase d'induction (n = 343) ont ensuite été répartis à la semaine 6 pour recevoir en traitement de maintien soit :

- 120 mg d'infliximab par voie S.C., toutes les deux semaines jusqu'à la fin de l'étude;
- 3 mg/kg d'infliximab par voie I.V. toutes les 8 semaines. À partir de la semaine 30, les patients ont été transférés pour recevoir une dose de 120 mg d'infliximab S.C. toutes les 2 semaines jusqu'à la fin de l'étude.

Tout au long de l'étude, les patients des deux groupes ont reçu du méthotrexate par voie orale ou I.V. à une dose variant de 12,5 à 25 mg par semaine et de l'acide folique par voie orale à une dose d'au moins 5 mg par semaine. De plus, une prémédication (antihistaminique, hydrocortisone ou acétaminophène) pouvait être administrée 30 à 60 minutes avant l'injection de la forme I.V., à la discrétion de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne du score *Disease Activity Score 28-CRP* (DAS28-CRP) à la semaine 22 par rapport à la valeur initiale. Il s'agit d'un questionnaire indiquant un degré absolu d'activité de la maladie. Le score DAS28-CRP prend en compte le nombre d'articulations sensibles sur 28 et d'articulations enflées sur 28, le taux de CRP, ainsi qu'une évaluation générale de l'état de santé notée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm. Une diminution du score correspond à une diminution de l'activité de la maladie. Le critère de non-infériorité de la forme S.C. par rapport à la forme I.V. est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -0,6. Le plan statistique ne prévoit pas d'ajustement pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont publiés selon la population dite « d'efficacité », définie sur le principe d'une approche per protocole chez les patients ayant reçu au moins une dose de maintien à la semaine 6 et au moins une évaluation d'efficacité après la semaine 6. Ils sont les suivants :

- La variation moyenne (moyenne des moindres carrés) du score DAS28-CRP à la semaine 22 par rapport aux valeurs initiales est de -2,21 dans le groupe infliximab 120 mg S.C. et de -1,94 dans le groupe infliximab I.V. 3 mg/kg pour une différence de -0,27 point [intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 0,52].
- La variation moyenne du score DAS28-CRP à la semaine 54 par rapport aux valeurs initiales est de -3,24 dans le groupe infliximab 120 mg S.C. et de -2,94 dans le groupe infliximab I.V. 3 mg/kg.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la partie 2 de l'étude CT-P13 3.5 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, plus particulièrement le poids. En effet, ce facteur de stratification est adéquat, puisque la clairance et le volume de distribution augmentent avec la hausse du poids corporel. Sachant que les patients ayant un poids corporel élevé auront une exposition à

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'infliximab inférieure à ceux de poids plus faible, il est pertinent de savoir si une dose fixe (forme S.C.) aura la même efficacité qu'une dose ajustée en fonction du poids (forme I.V.).

- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes et elles sont représentatives de ceux atteints de la PAR modérée ou grave au Québec. En moyenne, les sujets inclus étaient âgés de 51 ans, avaient un diagnostic de PAR depuis environ 7 ans et environ 78 % étaient des femmes. À l'inclusion, les patients avaient une activité élevée de la maladie (score DAS28-CRP de 5,9 points) avec une certaine atteinte fonctionnelle (score au questionnaire *Health Assessment Questionnaire* [HAQ] de 1,6 point). Ils avaient aussi un taux sérique moyen de CRP élevé (2,04 mg/dl). De plus, la majorité des patients (95 %) avaient un poids de 100 kg ou moins à la semaine 6.
- Au moment de commencer la phase d'induction avec l'infliximab I.V., tous les patients étaient naïfs aux agents biologiques pour le traitement de la PAR. Bien qu'au moment d'amorcer la phase de maintien, les patients avaient tous reçu deux doses d'infliximab I.V., les cliniciens sont d'avis qu'il aurait été pertinent d'inclure des patients traités par infliximab I.V. depuis plusieurs mois ou années ainsi que des patients ayant reçu au moins un autre agent biologique par le passé.
- Le choix de l'infliximab sous forme I.V. (CT-P13) comme comparateur est jugé adéquat. Il convient de mentionner qu'il est commercialisé au Canada sous le nom d'Inflectra[MC]. Quant à la posologie utilisée dans l'étude, soit 3 mg/kg toutes les huit semaines, elle correspond à celle recommandée dans la monographie de produit (Pfizer 2020). Cependant, une dose plus élevée de 5 mg/kg serait plus couramment utilisée en pratique. De plus, la monographie précise qu'il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg, avec l'option de réduire le délai entre les doses à quatre semaines, et ce, en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse. Or, le protocole ne permettait pas l'optimisation du schéma thérapeutique. De ce fait, ces points affectent la validité externe des résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal (DAS28-CRP) est adéquat, puisqu'il est couramment utilisé dans les études de PAR.

Les résultats démontrent qu'à 22 semaines, l'infliximab sous sa forme S.C. est non inférieur à sa forme I.V. pour entraîner une diminution du score DAS28-CRP. Le critère de non-infériorité est satisfait, selon un seuil de non-infériorité préétabli (-0,6) pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance (-0,02). La diminution du score DAS28-CRP s'est poursuivie jusqu'à la semaine 54 et elle est relativement comparable entre les patients qui ont reçu la forme I.V. et qui ont transféré à la S.C. (-2,94 points) et ceux qui ont reçu la forme S.C. tout au long de l'étude (-3,24 points).

Par ailleurs, une analyse *post hoc* a été réalisée selon le poids. Les résultats suggèrent que le poids n'a pas influencé la diminution du score DAS28-CRP (EMA 2019). Des résultats similaires ont été obtenus selon l'indice de masse corporelle (Yoo 2020).

Finalement, de nombreux paramètres d'évaluation secondaires ont été étudiés, dont la proportion de patients ayant une amélioration d'au moins 20 % selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR20), la variation du score au questionnaire HAQ et la variation du score au questionnaire *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36). Bien qu'exploratoires, les résultats suggèrent une efficacité comparable entre la forme S.C. et I.V.

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).

Innocuité et immunogénicité

Des effets indésirables, majoritairement légers à modérés, ont été rapportés chez 54,8 % et 66,9 % des patients ayant reçu les formes S.C. et I.V. respectivement. Quant aux effets indésirables graves, ils sont survenus chez 3,6 % des patients ayant reçu la forme S.C. et chez 7,4 % des sujets ayant eu la forme I.V. De plus, 3,6 et 8,0 % de ceux ayant reçu l'infliximab S.C. et I.V., respectivement, ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Aucun nouveau signal d'innocuité pour la forme S.C. n'est noté comparativement à la forme I.V. Mentionnons toutefois que davantage de réactions localisées au site d'injection ont été rapportées avec la forme S.C. (17,9 % contre 12,6 %). La douleur au site d'injection tend cependant à diminuer avec les administrations répétées dans les deux groupes. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité entre les deux formes est jugé similaire.

Quant à la proportion de patients ayant développé des anticorps anti-infliximab, elle est globalement comparable dans les deux groupes, bien que relativement élevée. L'incidence élevée des anticorps dirigés contre l'infliximab et des anticorps neutralisants n'a toutefois pas eu d'impact significatif sur l'efficacité et l'innocuité à court terme (EMA 2020). Par ailleurs, des résultats exploratoires d'une analyse *post hoc* suggèrent qu'après deux doses d'infliximab I.V. comme traitement d'induction, la forme S.C. dans la phase de maintien pourrait en principe être d'efficacité supérieure à la forme I.V., comme l'illustrent un taux plus faible d'anticorps dirigés contre l'infliximab ainsi qu'une plus grande proportion de patients ayant une concentration sérique résiduelle supérieure ou égale au seuil d'efficacité tout au long de l'étude (Yoo 2018). Il convient de mentionner que cette analyse n'était pas prévue au protocole et, donc, qu'aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Pharmacocinétique

La partie 1 de l'étude CT-P13 3.5 a pour objectif principal de déterminer la dose optimale sur des critères pharmacocinétiques (Westhovens 2018 et Yoo 2019). Les résultats indiquent qu'une dose de 120 mg d'infliximab S.C. administrée toutes les deux semaines entraîne des concentrations sériques moyennes supérieures à la concentration du seuil d'efficacité établie pour la PAR (1 µg/ml). Cette posologie se rapproche de l'exposition obtenue avec la voie I.V. (3 mg/kg I.V. toutes les huit semaines).

Les résultats de la partie 2 de l'étude CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) montrent que la forme S.C. engendre des concentrations sériques maximales inférieures à celles obtenues avec la forme I.V. Ce phénomène est attendu, puisqu'un traitement administré par voie S.C. sera absorbé plus lentement. De plus, la forme S.C. conduit à des concentrations sériques résiduelles beaucoup plus élevées que celles obtenues avec la forme I.V., ce qui est également attendu, puisqu'elle est administrée toutes les deux semaines plutôt que toutes les huit semaines. Bien que l'exposition suivant l'administration de la forme S.C. ne soit pas identique à celle de la forme I.V., les différences du profil pharmacocinétique n'ont pas eu d'impact significatif sur l'efficacité et l'innocuité.

Utilisation du stylo auto-injecteur et de la seringue préremplie

Des analyses effectuées chez certains patients de l'étude CT-P13 3.5 montrent que les résultats d'efficacité sont similaires entre les patients qui ont reçu l'infliximab S.C. à l'aide d'un stylo auto-injecteur et d'une seringue préremplie. De plus, le profil pharmacocinétique de même que les effets indésirables sont comparables (EMA 2019) quel que soit le dispositif utilisé.

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).

Par ailleurs, les stylos auto-injecteurs sont pertinents, puisqu'ils pourraient faciliter l'injection par les patients atteints de PAR, dont la dextérité est réduite.

Besoin de santé

Plusieurs agents biologiques aux mécanismes d'action, aux voies d'administration et aux régimes posologiques différents sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR modérée ou grave, tels que des anti-TNFα et des inhibiteurs de l'interleukine 6 (IL-6). Le choix du traitement sera notamment guidé par ces caractéristiques et celles-ci peuvent être un facteur déterminant pour le patient dans une maladie chronique telle que la PAR. Ce faisant, des options supplémentaires qui combinent différentes caractéristiques sont toujours recherchées. Par ailleurs, pour les patients qui doivent recevoir de l'infliximab I.V., l'administration nécessite des déplacements dans une clinique de perfusion, ce qui peut représenter une contrainte pour certains.

La majorité des traitements actuellement remboursés pour le traitement de la PAR modérée ou grave sont offerts par voie S.C. En fonction de toutes les options disponibles, dont quatre anti-TNFα offerts sous forme S.C., l'infliximab S.C. représenterait un choix supplémentaire.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Parmi les anti-TNFα présentement inscrits sur les listes, seul l'infliximab est offert sous forme I.V. Bien qu'il n'y ait pas de hiérarchie préférentielle d'efficacité et d'innocuité au sein des anti-TNFα, l'infliximab I.V. pourrait être privilégié chez certains patients en raison du fait qu'il permet une flexibilité de l'ajustement de la dose, notamment selon le poids corporel. Or, la forme S.C. de l'infliximab ne permet pas cette flexibilité posologique, ce qui pourrait limiter le transfert d'un patient recevant l'infliximab I.V. à sa forme S.C.

Par ailleurs, les cliniciens mentionnent que l'infliximab S.C. pourrait représenter une option intéressante chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance aux ARMM standards (p. ex. méthotrexate, sulfasalazine). En effet, selon eux, bien que l'analyse statistique sur le taux d'anticorps dirigés contre l'infliximab soit exploratoire, ils sont d'avis que l'infliximab S.C. semble entraîner un taux plus faible d'anticorps anti-infliximab que la forme I.V. Ainsi, ils sont d'avis que pour les patients qui ne pourraient pas recevoir un ARMM standard, la forme S.C. pourrait être avantageuse comparativement à la forme I.V. en raison d'un risque potentiel moindre d'immunogénicité.

Les cliniciens sont d'avis que le besoin de santé pour l'infliximab S.C. est limité et que cette nouvelle voie d'administration représenterait une option supplémentaire pour les patients stabilisés par l'infliximab I.V.

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).

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'infliximab sous forme de solution injectable S.C. pour le traitement de la PAR modérée ou grave chez les adultes.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo auto-injecteur ou d'une seringue préremplie de Remsima[MC] SC contenant 120 mg d'infliximab est de [redacted] $. Pour le traitement de maintien à raison de 120 mg toutes les deux semaines, son coût d'acquisition annuel est de [redacted] $. Il est supérieur à celui d'Inflectra[MC] (10 238 $) ainsi que de Renflexis[MC] et d'Avsola[MC] (9 614 $), qui sont plutôt administrés à raison d'une perfusion I.V. de 3 mg/kg toutes les huit semaines. Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et tiennent compte des pertes en médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Remsima[MC] SC à Inflectra[MC], Renflexis[MC] et Remicade[MC] sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. En retenant une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration ainsi que ceux de pertes de productivité des patients sur un horizon temporel de deux ans, le coût de traitement de Remsima[MC] SC ([redacted] $) est [redacted] à celui de Remicade[MC] ([redacted] $), mais [redacted] à celui d'Inflectra[MC] ([redacted] $) et de Renflexis[MC] ([redacted] $).

Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre l'infliximab pour administration sous-cutanée et pour administration intraveineuse, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. En outre, étant donné que l'infliximab I.V. est amorcé au préalable en traitement d'induction (deux doses), il constitue le meilleur comparateur de la forme S.C. en traitement de maintien. Ainsi, compte tenu de ce qui précède, l'analyse du fabricant est adéquate. Toutefois, quelques modifications ont été apportées à l'analyse précitée. Dans un premier temps, puisque l'administration de l'infliximab I.V. se fait dans les cliniques de perfusion privées existantes et que les frais d'administration sont assumés par celles-ci, ces coûts ont été exclus. De plus, à cause de la mise en application à compter du 7 juillet 2021 de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence (RAMQ) et dont le remboursement demeure possible jusqu'au 12 avril 2022, le scénario principal retenu par l'INESSS considère un transfert intégral des patients recevant Remicade[MC] vers les biosimilaires I.V. selon une pondération relative à leurs parts de marché respectives actuellement détenues; le biosimilaire Avsola[MC] a par ailleurs été ajouté aux comparateurs retenus, étant également inscrit sur les listes. Aussi, la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), dans laquelle est exclue la perte de productivité, est également explorée. Ces analyses sont réalisées sur un horizon temporel d'un an, lequel débute pour chacun des médicaments après la phase d'induction I.V. requise.

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).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Remsima[MC] SC à l'infliximab administré par voie intraveineuse pour le traitement de maintien de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel[a]	Parts de marché[b]
Remsima[MC] SC		
Acquisition du médicament[c]	[redacted] $	s. o.
Pertes de productivité[d]	31 $	
Total (perspective MSSS)	[redacted] $	s. o.
Total (perspective sociétale)	[redacted] $	
Coût moyen pondéré	10 789 $	
Acquisition du médicament[c]		
Avsola[MC], Renflexis[MC]	10 299 $	26 %
Inflectra[MC]	10 963 $	74 %
Pertes de productivité[d]	409 $	
Total (perspective MSSS)	10 789 $	s. o.
Total (perspective sociétale)	11 198 $	

MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; s. o. : Sans objet.

a Ce coût repose sur l'hypothèse voulant qu'il y ait annuellement 13 ordonnances et 26 administrations pour la formulation sous-cutanée et 6,5 ordonnances et 6,5 administrations pour l'administration intraveineuse.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er juin 2020 au 31 mai 2021, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 28 jours.

c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne au Québec des adultes, provenant de Statistique Canada; 4 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation intraveineuse et 1,5 heure pour celle de la formulation sous-cutanée. Pour cette dernière, il est présumé que 5 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation intraveineuse.

Il en ressort, selon la perspective du MSSS, que le coût annuel du traitement de maintien par la forme S.C. de l'infliximab est plus élevé de [redacted] $ que celui pondéré des biosimilaires d'infliximab I.V. Notons que, bien que cette différence de coût de traitement soit moindre, la forme S.C. de l'infliximab demeure plus coûteuse lorsque la perspective sociétale est considérée, avec la prise en compte des coûts indirects relatifs à la perte de productivité liée à l'administration de l'infliximab.

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)

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la forme S.C.de l'infliximab pour le traitement de la PAR chez les adultes. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation du régime public d'assurance médicaments. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre total d'ordonnances d'agents biologiques remboursées pour le traitement de la PAR, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Proportion de ces ordonnances attribuée à la PAR	[redacted] %	s. o.
Nombre total d'ordonnances pour le traitement de la PAR (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées de l'infliximab I.V. remboursées pour le traitement de la PAR (sur 3 ans)	s. o.	3 961, 3 906 et 3 850[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Remsima[MC] SC	[redacted], [redacted] et [redacted] %	10, 20 et 30 %
Provenance de ses parts de marché	Brenzys[MC], Cimzia[MC], Enbrel[MC], Erelzi[MC], Humira[MC], Inflectra[MC], Remicade[MC], Renflexis[MC], Simponi[MC] et Xeljanz[MC] ([redacted])	Avsola[MC], Inflectra[MC] et Renflexis[MC] (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée standardisée d'une ordonnance	56 jours	28 jours
Coût par ordonnance standardisée		
Remsima[MC] SC	[redacted] $	[redacted] $
Avsola[MC], Renflexis[MC]	[redacted] $	792 $
Inflectra[MC]	[redacted] $	843 $
Remicade[MC]	[redacted] $	1 488 $
Autres traitements inscrits	[redacted] $ à [redacted] $	s. o.

I.V. : Intraveineux; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ de l'infliximab I.V. pour l'indication reconnue pour le paiement de la PAR, du 1er juin 2012 au 31 mai 2021.

Selon le fabricant, pour permettre le remboursement de [redacted] ordonnances, un impact budgétaire net se traduisant par des économies de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de la formulation S.C de l'infliximab.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, car elle se base sur une approche considérant les données réelles d'utilisation des médicaments, soit les statistiques de facturation. En effet, les données sont spécifiques au contexte québécois et ont été présentées de manière standardisée afin de permettre une meilleure transposabilité entre les traitements. Cependant, quelques modifications ont été apportées et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre attendu d'ordonnances standardisées de l'infliximab I.V. : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base de données PharmaStat[MC] d'IQVIA, toutes indications confondues, de la plupart des traitements biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, sur la période de 2018 à 2020. Afin de circonscrire les données correspondant à la demande de remboursement, le fabricant suppose

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).

que [redacted] % de ces ordonnances sont attribuées précisément à la PAR. Les données historiques ont ensuite été ajustées afin de considérer une durée de traitement de 56 jours, puis une croissance annuelle a été appliquée afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Bien que cette approche soit adéquate, car elle permet de prendre en compte la fréquence d'administration qui diffère entre les deux formulations d'infliximab, l'INESSS se base plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ (de juin 2012 à mai 2021), lesquelles portent exclusivement sur l'infliximab I.V., qu'il extrapole afin d'en obtenir les tendances d'utilisation. Par ailleurs, il convient de noter que le fabricant, tout comme l'INESSS, considère que les nouveaux patients et ceux expérimentés aux agents biologiques pourraient passer de la forme I.V. de l'infliximab à la forme S.C. Ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre d'ordonnances admissibles.

- Scénario statu quo : L'INESSS prend en considération la mise en application à compter du 7 juillet 2021 de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence (RAMQ). De fait, le scénario statu quo de l'analyse (scénario sans inscription de Remsima[MC] SC) suppose un transfert intégral (100 %) des patients actuellement traités par Remicade[MC] vers les biosimilaires I.V.; cela fait que, dès les premiers mois de l'analyse, le médicament de référence ne détient plus aucun marché. Toutefois, un scénario hypothétique est testé en analyse de sensibilité en supposant que 10 % des patients recevant Remicade[MC] ne transféreraient pas vers les biosimilaires I.V., à cause de certaines exceptions à cette mesure, tel l'échec multiple préalable à des médicaments biologiques.
- Parts et provenance de marché de Remsima[MC] SC : Le fabricant estime des parts de marché de l'ordre de [redacted], [redacted] et [redacted] % après l'inscription de la nouvelle forme sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR. Celles-ci proviendraient de la plupart des traitements actuellement inscrits pour cette condition, tant des produits de référence que des versions biosimilaires. Or, l'INESSS estime plutôt que ces parts de marché ne proviendraient que de l'infliximab I.V., étant donné que ce dernier doit être amorcé au préalable en traitement d'induction. De plus, de l'avis des experts consultés, elles n'atteindraient que 30 % au bout de la troisième année, bien que l'administration S.C. puisse être simplifiée pour le patient comparativement à l'administration I.V., notamment en raison des déplacements évités. Cette estimation des parts de marché tient en compte, entre autres, du fait que seuls les patients ayant eu une réponse satisfaisante au traitement d'induction pourront recevoir le traitement de maintien sous la forme S.C de linfliximab. Il n'est donc pas attendu que cette dernière ait la majorité du marché de l'infliximab, ce qui s'explique d'une part par le fait que l'un des intérêts des cliniciens de l'infliximab I.V. est la possibilité d'ajuster le volume administré notamment en cas de réponse insatisfaisante et, donc, la dose reçue par le patient en fonction de ses caractéristiques. Cette flexibilité posologique n'est pas possible avec les seringues préremplies et les stylos auto-injecteurs pour la forme S.C. De plus, pour ceux chez qui une telle possibilité de sélection de la dose n'est pas requise, il y a plusieurs anti-TNFα offerts sous la forme S.C., lesquels ont l'avantage de ne pas nécessiter de phase d'induction I.V. avant de passer à la forme S.C. Ainsi, les patients pour qui la forme S.C. représente un attrait et une possibilité recevront vraisemblablement un de ces autres traitements plutôt que l'infliximab après une phase d'induction IV. Ces modifications ont toutefois pour effet global d'augmenter l'impact budgétaire.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Remsima[MC] SC sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances	396	781	1 155	2 332
IMPACT NET[b]				
RAMQ	209 355 $	412 762 $	610 210 $	1 232 327 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			930 379 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			1 478 792 $

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 sont réalisées en tenant compte d'une diminution relative de 20 % des parts de marché de la formulation sous-cutanée (8, 16 et 24 %) au cours des trois premières années et d'une proportion de 10 % des patients traités par Remicade[MC] qui ne transféreraient pas aux biosimilaires, à cause de certaines exceptions.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 20 % des parts de marché de la formulation sous-cutanée (12, 24 et 36 %) au cours des trois premières années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de la nouvelle forme engendrerait des coûts additionnels d'environ 1,2 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 2 332 ordonnances seront remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Remsima[MC] SC sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Après un traitement d'induction à l'infliximab I.V., Remsima[MC] SC est non inférieur à la formulation d'infliximab I.V. comme traitement de maintien de la PAR, pour diminuer l'activité de la maladie. Les bénéfices cliniques sont maintenus jusqu'à 54 semaines.
- L'efficacité est relativement comparable entre les patients qui ont reçu la forme S.C. tout au long de l'étude comparativement à ceux qui ont reçu la forme I.V. et qui ont transféré vers la forme S.C. à partir de la semaine 30.
- La posologie recommandée de Remsima[MC] SC entraîne des concentrations sériques moyennes supérieures à la concentration seuil d'efficacité de l'infliximab, fixée à 1 µg/ml pour la PAR. De plus, cette posologie est celle se rapprochant le plus de l'exposition obtenue avec l'infliximab I.V. à une posologie de 3 mg/kg toutes les huit semaines.
- Remsima[MC] SC est généralement bien toléré et son innocuité serait semblable à celle de la formulation pour administration par voie I.V.
- Les paramètres d'utilisation et le profil pharmacocinétique, de même que les effets indésirables du stylo auto-injecteur, sont comparables à ceux de la seringue préremplie.
- L'inscription de la forme S.C. de l'infliximab représenterait une option additionnelle pour le traitement de maintien chez les patients atteints de PAR modérée ou grave.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel du traitement de maintien par la nouvelle forme d'infliximab est plus élevé que celui de la formulation I.V., ce qui en fait une stratégie non efficiente.

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'inscription de la forme S.C. d'infliximab engendrerait des coûts additionnels d'environ 1,2 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de Remsima[MC] SC réduit l'impact budgétaire net de 11 072 $ sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la formulation I.V. des biosimilaires de l'infliximab et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Un rabais ou une ristourne sur ces biosimilaires aurait pour effet de rendre la formulation sous-cutanée davantage inefficiente et d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Il est à noter qu'une modification du Règlement concernant la liste des médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments (RLRQ, chapitre A-29.01, r. 3) est en vigueur depuis le 7 juillet 2021 (Infolettre de la RAMQ : Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence).

  La mise en application de cette mesure de transition porte sur le fait que les patients (sauf exceptions prévues à ce règlement) qui bénéficient de la couverture d'un médicament biologique de référence par le régime public d'assurance médicaments auront jusqu'au 12 avril 2022 inclusivement pour passer au médicament biosimilaire. Ce faisant, via cette mesure, une personne qui a obtenu le remboursement pour le médicament biologique de référence doit faire la transition vers un médicament biosimilaire et ne peut obtenir le remboursement d'un autre médicament biologique d'origine différente, à moins qu'il y ait confirmation par le prescripteur d'un échec thérapeutique du médicament biologique de référence (référence : point 2.4 de la *Liste des médicaments*).

  Bien que Remsima[MC] SC ne soit pas caractérisé comme un biosimilaire, puisqu'il n'y a pas de produit de référence pour l'infliximab sous la forme S.C., l'INESSS est d'avis que le transfert vers Remsima[MC] SC d'un patient stabilisé par Remicade[MC] devrait être autorisé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et coll**. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569-81.
- **Celltrion Healthcare Canada Limited.** Monographie de produit Remsima[MC] SC (solution pour injection sous-cutanée), Ontario, Canada; janvier 2021 [En ligne. Page consultée le 23 juillet 2021] Disponible au : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00060090.PDF
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment Report on extension(s) of marketing authorisation [EMA/CHMP/548703/2019].
- **European Medicines Agency (EMA).** Extension of indication variation assessment report [EMA/376884/2020].
- **Pfizer Canada SRI.** Monographie de produit d'Inflectra[MC] (infliximab pour injection), Québec, Canada; juillet 2020. [En ligne. Page consultée le 29 juin 2021] Disponible au : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/INFLECTRA-PM-F-237374-06Jul2020.pdf
- **Westhovens R, Yoo D, Jaworski J, et coll.** THU0191 Novel formulation of CT-P13 for subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis: initial results from a phase I/III randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2018;77:315.

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).

- **Westhovens R, Wiland P, Zawadzki M, et coll.** Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial. Rheumatology 2021;60(5):2277-87.
- **Yoo D, Jaworski J, Matyska-Piekarska E, et coll.** FRI0128 A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year results from a part 1 of phase I/III randomized controlled trial in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2019;78:733.
- **Yoo D, Westhovens R, Wiland P, et coll.** Impact of body mass index on clinical responses of novel subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) in patients with active rheumatoid arthritis: 1-Year results from a part 2 of Phase I/III randomized controlled Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol 2020;72(suppl 10). [En ligne. Page consultée le 21 juin 2021] Disponible au: https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-body-mass-index-on-clinical-responses-of-novel-subcutaneous-infliximab-ct-p13-sc-in-patients-with-active-rheumatoid-arthritis-1-year-results-from-a-part-2-of-phase-i-iii-randomized-contro/.
- **Yoo DH, Westhovens R, Ben-Horin S, et coll.** Development of a subcutaneous formulation of CT-P13 (infliximab): maintenance subcutaneous administration may elicit lower immunogenicity compared to intravenous treatment [abstract]. Arthritis Rheumatol 2018;70(suppl 10). [En ligne. Page consultée le 22 juin 2021] Disponible au: https://acrabstracts.org/abstract/development-of-a-subcutaneous-formulation-of-ct-p13-infliximab-maintenance-subcutaneous-administration-may-elicit-lower-immunogenicity-compared-to-intravenous-treatment/.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).