



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION (CONFIDENTIELLE, FRAPPÉE D'EMBARGO)

INFLIXIMAB

(Inflectra – Corporation de soins de la santé Hospira)

Indications : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Veillez consulter la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS, formulée le 19 décembre 2014, au sujet d'Inflectra dans les indications auparavant autorisées par Santé Canada que sont la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

Recommandation :

Le CCEM de l'ACMTS recommande de rembourser Inflectra (produit biologique ultérieur [PBU] d'infliximab) utilisé dans les indications autorisées par Santé Canada que sont la maladie de Crohn (MdC), la MdC avec fistulisation et la rectocolite hémorragique (RH) (colite ulcéreuse), sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- Réservé aux patients pour qui l'infliximab est considéré comme étant l'option thérapeutique la plus appropriée.

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que Remicade.
- Le traitement par Inflectra devrait être beaucoup plus économique que le traitement par Remicade pour les régimes d'assurance médicaments publics.

Motifs de la recommandation :

1. La similarité d'Inflectra et du produit de référence (Remicade) a été établie dans deux essais cliniques auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de spondylarthrite ankylosante (SA) (PLANET-RA et PLANET-AS), examinés antérieurement.
2. Santé Canada a accordé son aval à l'extrapolation des données ayant trait à la PR et à la SA à la MdC, à la MdC avec fistulisation et à la RH sur la foi de la similarité d'Inflectra et de Remicade dans le traitement de la PR et de la SA et de nouvelles données physiochimiques et biologiques.
3. Les résultats d'une étude de pharmacovigilance de phase IV en cours, en mode ouvert et à un seul groupe (CT-P13 PMS) indiquent que les questions d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité d'Inflectra dans le traitement de la MdC, de la MdC avec fistulisation et de la RH ne soulèvent pas de préoccupations.

4. Au prix indiqué de 525 \$ le flacon de 100 mg, Inflectra coute moins cher que Remicade (987,56 \$ le flacon de 100 mg) dans les indications autorisées par Santé Canada, soit la MdC, la MdC avec fistulisation et la rectocolite hémorragique.

Contexte :

Inflectra est un PBU d'infliximab dont le produit de référence est Remicade. En janvier 2014, Santé Canada a autorisé son usage dans les indications que voici :

- En association avec le méthotrexate dans la réduction des signes et des symptômes, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez l'adulte atteint de PR évolutive modérée ou grave.
- La réduction des signes et des symptômes et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez le patient atteint de SA évolutive qui n'a pas répondu suffisamment ou est intolérant aux traitements classiques.
- La réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une réponse clinique importante, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale due à l'arthrite évolutive et l'amélioration de la capacité fonctionnelle du patient atteint de rhumatisme psoriasique (RP).
- Le traitement du psoriasis en plaques (PP) chronique modéré ou grave chez le patient admissible au traitement systémique. Chez le patient atteint de PP chronique modéré, Inflectra ne devrait être utilisé que lorsque la photothérapie a échoué ou n'est pas indiquée.

En juin 2016, Santé Canada a autorisé l'usage d'Inflectra dans les indications ci-dessous, qui sont les indications à l'étude pour les besoins de la présente recommandation :

- La réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la diminution du recours à une corticothérapie chez l'adulte atteint de la MdC évolutive modérée ou grave qui n'a pas répondu suffisamment à un corticostéroïde ou un aminosalicyle. Inflectra peut être utilisé seul ou en association avec un traitement classique.
- Le traitement de la MdC avec fistulisation chez l'adulte qui n'a pas répondu à un traitement classique complet et approprié.
- La réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique, la cicatrisation muqueuse et la diminution ou l'élimination de la corticothérapie chez l'adulte atteint de RH évolutive modérée ou grave qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement classique (aminosalicylate, corticothérapie ou immunosuppresseur).

Inflectra est offert en poudre pour solution en flacons de 100 mg; il est administré en perfusion intraveineuse. La dose autorisée par Santé Canada dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) va de 5 mg/kg à 10 mg/kg.

Historique de l'examen du médicament :

Le CCEM a examiné Inflectra dans le traitement de la PR, de la SA, du RP et du psoriasis en plaques, et il a recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés dans ces indications à certaines conditions (voir la recommandation finale du CCEM du 19 décembre 2014).

L'examen initial d'Inflectra par le PCEM de l'ACMTS porte sur deux essais cliniques pivots :

- PLANET-RA (N = 606) est une étude d'équivalence de phase III, randomisée, à double insu et en groupes parallèles qui compare Inflectra et Remicade sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de la PR évolutive.

- PLANET-AS (N = 250) est une étude de phase I, randomisée, à double insu et en groupes parallèles qui compare Inflectra et Remicade sur les plans de la pharmacocinétique, de l'innocuité et de l'efficacité dans le traitement de la SA évolutive.

Ces essais cliniques démontrant la similarité des deux médicaments sous les angles de l'efficacité, de l'innocuité et de la pharmacocinétique et parce qu'Inflectra coûte moins cher que Remicade, le CCEM a recommandé d'inscrire Inflectra sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la PR et de la SA. Par suite de l'extrapolation des données des essais cliniques PLANET-RA et PLANET-AS, le Comité a également recommandé de l'inscrire sur la liste dans le traitement du PP et du rhumatisme psoriasique.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen des renseignements transmis par le fabricant au sujet de l'efficacité clinique, de l'innocuité, de la biosimilarité et de l'extrapolation des données relatives à Inflectra, l'examen et la critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients :

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de défense des intérêts de patients (la Société gastro-intestinale et Crohn et Colite Canada) en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients sont constamment inquiets à la perspective d'une poussée de la maladie, toujours imprévisible. Ils sont limités dans leurs activités de loisir, leurs activités physiques, les déplacements en transport en commun et leurs activités professionnelles. Par conséquent, ils souhaiteraient jouir d'une rémission ou d'une réponse thérapeutique durable.
- L'évolution des MICI est imprévisible et variable d'une personne à une autre; le traitement doit donc être personnalisé. La possibilité de choisir entre diverses options thérapeutiques est importante.
- Les patients ont l'espoir que le traitement améliore la qualité de vie, atténue les symptômes, l'anxiété et le stress et leur permette de mener une vie normale en famille, au travail ou aux études, sans hiatus causés par des poussées. Ils souhaitent que les médicaments tous autant qu'ils sont soient éprouvés quant à leur innocuité et à leur efficacité particulièrement dans la prise en charge des MICI.
- Les patients qui connaissent le sujet des PBU s'attendent à ce que ces biosimilaires soient mis à l'épreuve auprès de Canadiens dans toutes les indications et soient soumis à un examen et à un processus d'autorisation rigoureux.
- Les patients sont préoccupés par :
 - L'innocuité et l'efficacité des PBU.
 - Le processus d'autorisation de commercialisation de ces médicaments au Canada.
 - Le passage du produit de référence à un PBU, en particulier sans leur consentement. Il est important à leurs yeux de choisir avec le médecin (non pas le gouvernement ou un régime d'assurance médicaments) le meilleur médicament dans leur situation.
- Pour eux, le coût ne devrait pas être le seul aspect à prendre en considération dans le choix du biomédicament.

Preuves cliniques

Le fabricant a communiqué des données sur l'efficacité provenant d'une étude clinique importante.

Note : CT-P13 désigne le PBU d'infliximab, commercialisé sous le nom d'Inflextra au Canada.

CT-P13 PMS (pharmacovigilance) (N = 173) est une étude observationnelle de phase IV en cours (quatre ans), en mode ouvert et à un seul groupe, portant sur CT-P13 dans toutes les indications autorisées, se déroulant en Corée du Sud. Une analyse intermédiaire s'attarde aux adultes atteints de la MdC évolutive modérée ou grave (N = 83), aux adultes atteints de la MdC avec fistulisation (N = 12) et aux adultes atteints de RH évolutive modérée ou grave (N = 78) répartis dans 15 centres en Corée du Sud et dont le suivi s'étend sur 30 semaines. La plupart de ces patients (N = 113) n'ont jamais été traités auparavant par l'infliximab; 60 patients passent du produit de référence, Remicade, au PBU d'infliximab (CT-P13). Celui-ci est administré toutes les 8 semaines (\pm 5 jours) après la phase d'induction par une dose de 5 mg/kg les semaines 0, 2 et 6. Pour 41 % des patients, la dose va de 5 à 10 mg/kg. Les aspects qui limitent la portée de l'étude sont le devis observationnel non comparatif, la petite taille de l'effectif, l'absence de paramètres d'efficacité importants (p. ex., manifestations extra-intestinales, biomarqueurs de la maladie, qualité de vie et immunogénicité) et le bref suivi (analyse intermédiaire au terme de 30 semaines). Quant à la possibilité d'appliquer les résultats observés chez les patients sud-coréens aux patients canadiens atteints d'une MICI, rien n'est certain.

Autres sources de preuves au sujet d'Inflextra dans le traitement de la MdC ou de la RH :

- CT-P13 4.1 est une étude de phase IV en cours (quatre ans), à l'effectif peu nombreux (N = 20), en mode ouvert, à un seul groupe d'intervention, menée en Corée du Sud auprès d'adultes atteints de la MdC ou de RH jamais traités encore. Elle propose une analyse intermédiaire portant sur 10 patients (██████████).
- Études non parrainées par Celltrion – Hospira a effectué une recherche documentaire systématique afin de recenser des études non parrainées par Celltrion qui évaluent CT-P13 dans le traitement de MICI; il a répertorié six études observationnelles de patients adultes.
- Plan d'évaluation de l'innocuité – Le fabricant a procédé à une recherche documentaire systématique afin de relever des essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et des études observationnelles du produit de référence, Remicade, dans le traitement de la MdC ou de la rectocolite hémorragique, afin de les comparer aux études observationnelles d'infliximab pour ce qui est des taux de réactions à la perfusion, d'infections, de pneumonie, de tuberculose, de tumeurs malignes et de la nécessité de la chirurgie ou de l'hospitalisation. L'interprétation de cette comparaison est limitée par les différences quant au devis des études, aux populations étudiées et à la définition des paramètres d'intérêt.

Paramètres d'intérêt

Le CCEM s'est attardé aux paramètres que voici :

- La réponse clinique – soit la diminution minimale de 50 % du nombre initial de fistules avec écoulement dans le cas de la MdC avec fistulisation, la diminution \geq 25 % et de \geq 70 points de l'indice clinique d'activité de la maladie (CDAI) dans le cas de la MdC et la diminution minimale du score Mayo partiel de 2 points et de 30 % avec une diminution minimale de 1 point du sous-score de saignement rectal ou un sous-score absolu de saignement rectal de 0 ou de 1 dans le cas de la rectocolite hémorragique.
- La rémission clinique – soit l'absence de fistules avec écoulement dans le cas de la MdC avec fistulisation, d'un indice CDAI < 150 dans le cas de la MdC ou d'un score Mayo partiel

total de 2 points ou moins, sans sous-score supérieur à 1 point dans le cas de la rectocolite hémorragique.

- La maîtrise de la maladie – soit l'exclusion des cas de perte de réponse pour ce qui est de la MdC avec fistulisation ou l'exclusion des cas d'aggravation de la maladie pour ce qui est de la MdC et de la rectocolite hémorragique.
- La médication de secours – tout médicament concomitant pris après la première perfusion afin de maîtriser un symptôme nouveau ou persistant de la MdC ou de la rectocolite hémorragique.
- La cicatrisation muqueuse – soit un sous-score endoscopique Mayo \leq 1 point dans le cas de la rectocolite hémorragique.
- Les incidents indésirables et les incidents indésirables graves

Le principal résultat d'intérêt de l'étude CT-P13 PMS n'est pas mentionné.

Efficacité

CT-P13 PMS

Selon l'imputation de données par le report de la dernière observation :

- Dans le groupe des patients atteints de la MdC jamais traités par l'infliximab : 31/39 (79,5 %) manifestent une réponse clinique et 23/39 (59,0 %) sont en rémission clinique la semaine 30.
- Dans le groupe des patients atteints de la MdC traités par Remicade qui passent à CT-P13 : 25/31 (80,6 %) sont en rémission de la consultation deux à la consultation six et la maladie ne s'aggrave pas pour 27/31 (87,1 %); 9/40 (22,5 %) doivent recourir à une médication de secours.
- Dans le groupe de patients atteints de la MdC avec fistulisation jamais traités par l'infliximab : 2/6 (33,3 %) présentent une réponse clinique et 1/6 (16,7 %) est en rémission clinique.
- Dans le groupe de patients atteints de la MdC avec fistulisation traités par Remicade qui passent à CT-P13 : un patient est en rémission clinique et sa maladie est sous contrôle à la consultation six (données offertes pour un seul patient).
- Dans le groupe de patients atteints de RH jamais traités par l'infliximab : 39/54 (72,2 %) manifestent une réponse clinique et 20/54 (37,0 %) sont en rémission clinique la semaine 30.
- Dans le groupe de patients atteints de RH traités par Remicade qui passent à CT-P13 : 5/11 (45,5 %) sont en rémission de la consultation 2 à la consultation 5 et aucun d'eux ne voit la maladie s'aggraver.

Selon l'analyse complète :

- Dans le groupe de patients atteints de RH jamais traités par l'infliximab, on observe, la semaine 30, une cicatrisation de la muqueuse chez 9/13 (69,2 %) et une cicatrisation de la muqueuse de la consultation deux à la consultation cinq chez 6/9 (66,7 %) de ceux qui sont passés de Remicade à CT-P13.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

CT-P13 PMS

- Au total, 51 incidents indésirables apparus au traitement sont survenus chez 38 patients.
 - Patients atteints de la MdC : 19 incidents chez 15/83 patients (18,1 %).
 - Patients atteints de la MdC avec fistulisation : 2 incidents chez 2/12 patients (16,7 %).

- Patients atteints de RH : 30 incidents chez 21/78 patients (26,9 %).
- Il n'y a pas de différences notables quant aux incidents indésirables apparus au traitement entre les patients jamais traités encore par l'infliximab (23,9 %) et les patients qui passent de Remicade au PBU (18,3 %).
- Il n'y a pas de différences notables quant à la distribution des incidents indésirables apparus au traitement entre les patients traités à une dose de 5 mg/kg et les patients traités à une dose > 5 mg/kg.
- Neuf patients (5,2 %) sont aux prises avec une réaction à la perfusion, dont l'hypersensibilité et l'anaphylaxie.
- La tuberculose active s'est déclarée chez un patient (0,6 %) après l'exposition à l'infliximab.
- On n'observe pas de tumeurs malignes, de pneumonie, de décès ni d'autres événements d'intérêt particulier durant la période de 30 semaines faisant l'objet de l'analyse intermédiaire.

Autres sources de preuves sur Inflectra dans le traitement de la MdC ou de la rectocolite hémorragique

CT-P13 4.1

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Plan d'évaluation de l'innocuité

- En général, il n'y a pas de différence entre CT-P13 et Remicade, tant chez les patients jamais traités encore que chez ceux qui passent de Remicade à CT-P13, quant aux réactions à la perfusion, à la pneumonie, à la tuberculose et aux tumeurs malignes. Il y a des différences quant aux infections, à la chirurgie et aux hospitalisations dues à la maladie.

Extrapolation

L'usage d'Inflectra dans le traitement du PP et du RP a été autorisé au Canada par suite de l'extrapolation des preuves au sujet du médicament dans le traitement de la PR et de la SA au vu de la similarité d'Inflectra et du produit de référence en ce qui a trait à la physiopathologie de la maladie et au mécanisme d'action des anti-facteurs de nécrose des tumeurs (TNF) alpha dans ces indications. Lors de l'autorisation initiale, Santé Canada n'a pas accordé son aval à l'extrapolation des preuves sur le médicament dans le traitement de la PR et de la SA au traitement des MICI en raison des différences quant à la physiopathologie de la maladie (rôle du TNF alpha transmembranaire et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps dans la MICI) et de l'innocuité de l'infliximab dans le traitement des MICI comparativement aux maladies rhumatismales (plus grand risque de lymphome T hépatosplénique). En juin 2016, Santé Canada a autorisé l'usage d'Inflectra dans le traitement de MICI chez l'adulte mentionnant que cette autorisation se fondait sur la foi d'études cliniques précédemment soumises qui démontraient une efficacité et une innocuité comparables chez les adultes atteints de PR et que la pharmacocinétique était comparable chez les patients atteints de SA, sur des données physiochimiques et biologiques nouvellement soumises et des justifications

concernant les mécanismes potentiels de leur action et de leur relation à des résultats cliniques.

Cout et rentabilité

Le fabricant a produit une comparaison de coûts entre Inflectra et Remicade dans les indications à l'étude. Le PCEM l'a validé, Inflectra, au prix de 525 \$ le flacon de 100 mg indiqué par le fabricant, revient 47 % moins cher que Remicade selon le prix de celui-ci figurant au programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario (987,56 \$ le flacon de 100 mg).

Voici les aspects à prendre en considération de l'avis du PCEM :

- Le clinicien expert fait remarquer que les médecins et les patients seront réticents à passer de Remicade à Inflectra si le patient répond bien au traitement. Inflectra sera probablement davantage prescrit aux patients qui n'ont pas encore utilisé l'infliximab.
- Le fabricant de Remicade commande des centres pour l'administration du médicament et couvre les coûts du suivi et du monitoring. L'on s'attend à ce que le fabricant d'Inflectra fasse de même; donc, il ne devrait pas y avoir de coûts supplémentaires pour le système de santé public.
- Les critères de remboursement de Remicade varient selon les régimes d'assurance médicaments publics au Canada. Les économies escomptées à l'usage d'Inflectra de préférence à Remicade seront au rendez-vous pour autant que les critères de remboursement d'Inflectra soient les mêmes que ceux en vigueur pour Remicade.

Autres sujets de discussion :

- À l'heure actuelle, il n'y a pas d'études comparant directement Inflectra et Remicade dans le traitement des MICI. L'étude CT-P13 3.4 de phase III, en cours, randomisée, à double insu et en groupes parallèles, conçue pour démontrer la non-infériorité de CT-P13 par rapport à Remicade, évalue son efficacité et son innocuité durant une période de 54 semaines; elle entend recruter 214 patients. L'analyse intermédiaire effectuée à la semaine 14, qui porte sur la formation d'anticorps dirigés contre le médicament, indique qu'il y a similarité entre les deux groupes.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeysondera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et s'il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.