



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

INFLIXIMAB

(Inflectra — Hospira Healthcare Corporation)

Indications : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, psoriasis en plaques

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire Inflectra (produit biologique ultérieur [PBU] de l'infliximab) sur la liste des indications approuvées par Santé Canada pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, et du rhumatisme psoriasique, si les conditions suivantes sont réunies :

Conditions :

- administration aux patients chez lesquels le traitement par l'infliximab est considéré comme l'option la plus appropriée;
- inscription sur la liste des régimes d'assurance médicaments selon des critères similaires à ceux de Remicade.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais randomisés contrôlés (ECR) ont démontré qu'Inflectra et Remicade ont des profils pharmacocinétique, d'efficacité et d'innocuité similaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PLANET-RA; n = 606) ou de spondylarthrite ankylosante (PLANET-AS; n = 250).
2. L'extrapolation des données relatives à la polyarthrite rhumatoïde et à la spondylarthrite ankylosante au rhumatisme psoriasique et au psoriasis en plaques est étayée par la similitude physiopathologique de ces affections et l'équivalence du schéma posologique de l'infliximab pour ces indications.
3. Au prix soumis (650,00 \$ par fiole de 100 mg), Inflectra coûte moins cher que Remicade (987,56 \$ par fiole de 100 mg) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, et du rhumatisme psoriasique.

À noter :

Le CCEM a constaté que plusieurs comparateurs utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques, et du rhumatisme psoriasique sont moins chers qu'Inflectra.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Inflectra est un PBU du médicament de référence Remicade (infliximab). Il a été approuvé au Canada pour les indications suivantes :

- 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 modérément à sévèrement active;
- la réduction des signes et des symptômes et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements classiques;
- la réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une réponse clinique majeure, et l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale associée à l'arthrite active, et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique;
- le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée et candidats à un traitement systémique. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée, Inflectra ne doit être administré que lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée.

Contrairement à Remicade, Inflectra n'est pas approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen de l'information fournie par le fabricant sur l'efficacité clinique, la biosimilarité, et l'extrapolation des données relatives à Inflectra; une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant; et les renseignements soumis par les groupes de patients sur les résultats et les questions importantes pour ces derniers.

Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations fournies par six groupes de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction émise par le PCEM :

- les patients atteints d'arthrite ont besoin d'options thérapeutiques, et les PBU offrent un autre traitement médicamenteux biologique qui peut s'avérer efficace chez les patients qui n'ont jamais reçu ce type de produits ou qui n'ont pas obtenu de réponse favorable. De nombreux patients ne sont pas certains cependant que les PBU représentent réellement une autre option thérapeutique.
- certains patients espèrent qu'Inflectra sera nettement moins cher que le produit de référence et qu'il permettra donc de réduire le coût des soins de santé et d'améliorer l'accès au traitement;
- les patients ont exprimé les préoccupations suivantes :
 - les programmes de soutien aux patients sont une composante importante des thérapies biologiques, mais les groupes de patients ignorent si les fabricants de PBU les offriront dans ce cadre;

- Inflectra et Remicade portent la même dénomination commune (c.-à-d., infliximab). Les patients craignent donc de recevoir par erreur le mauvais médicament ou de « passer » à un PBU à leur insu ou sans leur consentement;
- certains groupes de patients ignorent si le PBU sera aussi efficace que le produit de référence, s'il a été testé et sera fabriqué dans des conditions aussi rigoureuses.

Essais cliniques

Le fabricant a fourni des données sur l'efficacité obtenues dans le cadre de deux essais cliniques pivots :

- PLANET-RA (n = 606) était une étude clinique d'équivalence de phase 3, randomisée, à double insu, multicentrique, multinationale, en groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'Inflectra et de Remicade chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante au traitement par le méthotrexate. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse 20 (ACR) telle que définie par l'*American College of Rheumatology* à la semaine 30. L'équivalence thérapeutique de la réponse clinique selon les critères ACR20 était démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % (IC) pour la différence de traitement était de ± 15 %.
- PLANET-AS (n = 250) était une étude de phase 1, randomisée, à double insu, multicentrique, multinationale, en groupes parallèles, visant à comparer les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité et l'efficacité d'Inflectra et de Remicade chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Le critère d'évaluation principal visait à démontrer l'équivalence pharmacocinétique à un état d'équilibre de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps et de la concentration sérique maximale à l'état d'équilibre d'Inflectra et de Remicade entre les semaines 22 et 30. L'équivalence était démontrée si les intervalles de confiance à 90 % se situaient dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %.

Résultats

Le CCEM a discuté les résultats suivants :

- taux de réponse ACR 20 – défini comme la proportion de patients atteignant une amélioration de 20 % du nombre d'articulations enflées ou sensibles et une amélioration de 20 % de trois des cinq autres variables principales du score ACR : évaluation de la douleur par le patient (mesurée par l'échelle analogique visuelle [EVA]), évaluation globale par le patient (mesurée par l'EVA), évaluation globale par le médecin (mesurée par l'EVA), incapacité évaluée par le patient (mesurée par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé), et réactif de phase aiguë (vitesse de sédimentation globulaire (VSG) ou taux de protéine C-réactive [PCR]);
- réponses ACR 50 et ACR 70 – similaires à la réponse ACR 20, mais avec des améliorations de 50 % et de 70 %;
- score d'activité de la maladie sur 28 articulations (DAS 28) – une mesure de l'activité de la maladie qui prend en compte le nombre d'articulations enflées ou sensibles sur un total de 28, plus la VSG ou la PCR, et une évaluation générale de l'état de santé d'après le score de l'EVA. La rémission était définie par l'obtention d'un score inférieur à 2,6 et une activité élevée de la maladie par un score supérieur à 5,1;
- réponse obtenue d'après les critères de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) – classification de l'état de la maladie basée sur l'échelle DAS 28;

- réponse ASAS 20 – définie comme une amélioration d'au moins 20 % et une amélioration absolue d'au moins 10 unités sur une échelle de 0 à 100 ou de 1 unité sur une échelle de 0 à 10, par rapport au début de l'étude, dans au moins trois des domaines suivants : évaluation globale de l'état de la maladie par le patient; évaluation de la douleur rachidienne par le patient; capacité fonctionnelle selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; la raideur matinale a été déterminée en utilisant les deux dernières questions du *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASDAI). De plus, les patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 ne devaient pas présenter de signes d'aggravation (aggravation d'au moins 20 % et aggravation absolue d'au moins 10 unités sur une échelle de 0 à 100 ou de 1 unité sur une échelle de 0 à 10) dans le domaine d'évaluation restant par rapport au début de l'étude;
- réponse ASAS 40 – définie comme une amélioration d'au moins 40 % et une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 0 à 10, dans au moins trois des quatre domaines du score ASAS 20 par rapport au début de l'étude, sans aggravation dans le domaine restant;
- événements indésirables graves, événements indésirables totaux, et abandons du traitement dus à des événements indésirables.

Efficacité

Polyarthrite rhumatoïde (PLANET-RA)

- Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 30 était similaire dans le groupe recevant Inflectra (60,9 %) et le groupe recevant Remicade (58,6 %). La différence de pourcentage entre les groupes était de 2 % (IC à 95 %, 6 % à 10 %) dans l'analyse de la population en intention de traiter (ITT) et de 4 % (IC à 95 %, 4 % à 12 %) dans l'analyse par protocole (PP). Les IC à 95% pour la différence de traitement se situaient dans la marge d'équivalence prédéfinie de ± 15 % pour les analyses ITT et PTP.
- Le pourcentage de patients ayant démontré des réponses ACR50 et ACR70 était similaire dans les groupes Inflectra et Remicade, et les différences rapportées entre les traitements étaient les suivantes :
 - ACR 50 : 2 % (IC à 95 %, 6 % à 9 %) aux semaines 30 et 54.
 - ACR 70 : 1 % (IC à 95 %, 5 % à 7 %) aux semaines 30 et 54.
- Les variations des scores DAS28 étaient similaires entre les groupes Inflectra et Remicade, que les mesures aient inclus ou non le taux de PCR ou la VSG. La différence entre Inflectra et Remicade selon la moyenne des moindres carrés était la suivante :
 - DAS 28 (VSG) : [REDACTED]
 - DAS 28 (PCR) : [REDACTED]
- On n'a pas noté de différences significatives sur le plan statistique entre les groupes Inflectra et Remicade pour ce qui est du pourcentage de patients ayant obtenu des réponses modérées ou favorables pour les mesures de la VSG et de la PCR selon les critères définis par EULAR. Les rapports de cotes pour l'obtention d'une réponse modérée ou favorable étaient les suivants :
 - EULAR (VSG) : [REDACTED]
 - EULAR (PCR) : [REDACTED]

Spondylarthrite ankylosante (PLANET-AS)

- Un pourcentage similaire de patients dans les groupes Inflectra et Remicade a démontré des réponses ASAS 20 et ASAS 40 aux semaines 14, 30, et 54. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les deux groupes de traitement, et les rapports de cotes étaient les suivants :
 - ASAS 20 : 0,91 (IC à 95 %, 0,53 à 1,54) à la semaine 14; 0,91 (IC à 95 %, 0,51 à 1,62) à la semaine 30; et 0,89 (IC à 95 %, 0,50 à 1,59) à la semaine 54.
 - ASAS 40 : 0,85 (IC à 95 %, 0,51 à 1,42) à la semaine 14; 1,19 (IC à 95 %, 0,70 à 2,00) à la semaine 30; et 1,26 (IC à 95 %, 0,73 à 2,15) à la semaine 54.

Événements indésirables (Innocuité et tolérabilité)

- Le pourcentage de patients qui ont signalé au moins un événement indésirable grave était le suivant :
 - PLANET-RA : 13,9 % avec Inflectra et 10,0 % avec Remicade.
 - PLANET-AS : ■■■ % avec Inflectra et ■■■ % avec Remicade.
- Le pourcentage de patients qui ont signalé au moins un événement indésirable était le suivant :
 - PLANET-RA : 70,2 % avec Inflectra et 70,3 % avec Remicade.
 - PLANET-AS : 72,7 % avec Inflectra et 67,2 % avec Remicade.
- Le pourcentage de patients qui ont présenté au moins une infection était le suivant :
 - PLANET-RA : ■■■ % avec Inflectra et ■■■ % avec Remicade.
 - PLANET-AS : ■■■ % avec Inflectra et ■■■ % avec Remicade.
- Le pourcentage de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables était le suivant :
 - PLANET-RA : ■■■ % avec Inflectra et ■■■ % avec Remicade.
 - PLANET-AS : ■■■ % avec Inflectra et ■■■ % avec Remicade.

Extrapolation

Santé Canada a autorisé l'extrapolation des données des études du fabricant portant sur la polyarthrite rhumatoïde (PLANET-RA) et la spondylarthrite ankylosante (PLANET-AS) aux indications de psoriasis en plaques et de rhumatisme psoriasique. Santé Canada a déclaré que les indications de rhumatisme psoriasique et de psoriasis en plaques ont été accordées sur la base de la similitude et de l'absence de différences significatives entre Inflectra et Remicade en ce qui concerne la qualité, le mode d'action, l'innocuité, et le schéma posologique des médicaments, la physiopathologie des affections, et l'expérience clinique avec le produit de référence (Remicade). Le fabricant avait également demandé l'extrapolation à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse; mais Santé Canada a refusé d'approuver Inflectra pour ces indications en soulignant que les différences entre Inflectra et Remicade pouvaient avoir une incidence sur l'innocuité et l'efficacité cliniques chez ces populations de patients.

Coût et rentabilité

Le fabricant a soumis une comparaison des coûts d'Inflectra et de Remicade pour les quatre indications à l'étude : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques, et rhumatisme psoriasique. Le coût d'Inflectra (650 \$ par fiole de 100 mg) est inférieur de 34,2 % à celui de Remicade par rapport au prix proposé pour ce dernier par le Programme d'accès exceptionnel (PAE) de l'Ontario (987,56 \$ par fiole de 100 mg).

Le PCEM a relevé les points suivants à considérer :

- Inflectra peut être utilisé chez les patients chez qui on aurait autrement instauré un traitement par Remicade ou d'autres agents biologiques antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMMb). Comparé à d'autres ARMMb moins chers, l'utilisation d'Inflectra entraînerait une hausse du coût du traitement;
- certains régimes d'assurance médicaments proposent Remicade à un prix inférieur au prix fixé par le PAE de l'Ontario. Il est donc possible que les économies prévues pour Inflectra varient en fonction des régimes d'assurance médicaments qui participent au PCEM. En outre, ces économies ne tiennent pas compte de toute entente relative à l'inscription de Remicade sur la liste des médicaments remboursés;
- chez les patients qui ont obtenu une réponse partielle au traitement par l'infliximab, on peut envisager d'augmenter la dose jusqu'à 10 mg/kg et(ou) d'administrer le médicament jusqu'à une fois toutes les quatre semaines. L'augmentation de la dose alourdirait le coût d'Inflectra et de Remicade, mais n'aurait pas d'effet sur la différence de coût relative. Elle aurait toutefois une incidence notable si l'on comparait le coût d'Inflectra à celui d'autres ARMMb;
- le calcul de la posologie de l'infliximab repose sur le poids du patient, et les comparaisons du fabricant pour les indications rhumatologiques du médicament se basent sur un poids moyen de 70 kg. Puisque les schémas posologiques d'Inflectra et de Remicade sont équivalents, les variations de poids n'auraient pas de répercussions sur la différence de coût relative entre les deux médicaments, contrairement à ce qui serait observé si Inflectra était comparé à d'autres ARMMb;
- les indications à l'étude concernent des pathologies chroniques. On ne s'attend pas à ce que le coût relatif d'Inflectra par rapport à Remicade varie à plus longue échéance, mais ce facteur fausserait la comparaison avec d'autres ARMMb, en raison des doses d'attaque utilisées pendant la première année de traitement pour certains agents biologiques.

Outre les points soulevés plus haut, la dose recommandée pour chaque indication aura également une incidence sur le coût relatif d'Inflectra par rapport à Remicade et à d'autres ARMMb :

- polyarthrite rhumatoïde : pour la première année de traitement, si l'on se base sur un poids de 70 kg, Inflectra (3 mg/kg, 15 600 \$) est moins cher que Remicade (3 mg/kg, 23 701 \$) et tous les autres ARMMb (fourchette : 15 680 \$ à 20 207 \$), mais plus cher que le tocilizumab par voie intraveineuse à la faible dose de 4 mg/kg (8 153 \$) et le tocilizumab par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les deux semaines (10 014 \$). Si on augmente la dose d'infliximab à 5 mg/kg ou 10 mg/kg, ou la fréquence des injections à une fois toutes les quatre semaines pendant la première année, Inflectra pourrait coûter plus cher que la plupart des autres ARMMb;
- spondylarthrite ankylosante : pour la première année de traitement, Inflectra (5 mg/kg, 20 800 \$) est moins cher que Remicade (5 mg/kg, 31 601 \$), mais plus cher que tous les autres ARMMb (fourchette : 18 243 \$ à 20 207 \$);
- rhumatisme psoriasique : pour la première année de traitement, Inflectra (5 mg/kg, 20 800 \$) est moins cher que Remicade (5 mg/kg, 31 601 \$) et l'ustekinumab (22 966 \$), mais plus cher que tous les autres ARMMb (fourchette : 18 243 \$ à 20 207 \$);
- psoriasis en plaques : pour la première année de traitement (en utilisant les coûts des médicaments assurés par la Saskatchewan, étant donné que le PAE de l'Ontario ne rembourse pas de façon systématique les ARMMb pour cette indication), Inflectra (5 mg/kg,

20 800 \$) est moins cher que Remicade (5 mg/kg, 31 232 \$), l'étanercept (25 001 \$ à 25 008 \$), et l'ustekinumab (22 966 \$), mais plus cher que l'adalimumab (20 730 \$).

Autres points de discussion

- Au prix soumis, Inflectra est moins cher que Remicade, mais plus cher que d'autres ARMMb approuvés pour les mêmes indications.
- Le statut de Remicade sur la liste des médicaments assurés diffère en fonction des régimes d'assurance médicaments participant au PCEM.

Lacunes des études de recherche :

- Aucun essai clinique contrôlé n'a évalué l'innocuité et l'efficacité d'Inflectra dans le traitement du psoriasis en plaques ou du rhumatisme psoriasique.
- Il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme d'Inflectra chez les populations de patients pour lesquelles il est indiqué.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^{re} Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, et D^r Adil Virani.

Réunion du 19 novembre 2014

Membres absents :

Aucun

Conflit d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations du CCEM, ou comptes rendus de ses conseils, ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 19 novembre 2014

Avis de recommandation finale – 19 décembre 2014

© 2014 ACMTS

Page 8 de 8