



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Infliximab (Remsima SC)

Indication : Dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique. Remsima SC ne doit être utilisé qu'à titre de traitement d'entretien après une phase d'induction par l'infliximab administré par voie intraveineuse.

Promoteur : Celltrion Healthcare

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Remsima SC?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Remsima SC (administré par voie sous-cutanée) dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Remsima SC ne doit être remboursé qu'en traitement d'entretien de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez les adultes ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique. Pour poursuivre le traitement en phase d'entretien par Remsima SC, les patients doivent d'abord obtenir une réponse clinique à la 10^e semaine de traitement d'induction par l'infliximab administré par voie intraveineuse.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Remsima SC ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge de la maladie de Crohn, et s'il n'est pas utilisé en combinaison avec des médicaments biologiques ou des inhibiteurs de Janus kinase. Le coût du traitement par Remsima SC pour les régimes d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement par le médicament biologique le moins cher remboursé de la maladie de Crohn.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon un essai clinique randomisé, les patients sont plus susceptibles d'atteindre une rémission clinique à la 54^e semaine avec Remsima SC qu'avec le placebo. Les patients sont aussi plus susceptibles de présenter une guérison de la paroi du tractus gastro-intestinal à la 54^e semaine avec Remsima SC qu'avec le placebo.
- Remsima SC pourrait répondre à certains besoins importants des patients, puisqu'il s'agit d'une option par voie sous-cutanée qui peut être administrée à domicile.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Remsima SC ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Remsima SC par rapport au médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn



Résumé

active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique.

- D'après les prix courants accessibles au public, on s'attend à ce que Remsima SC entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics d'environ 410 674 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de Crohn?

La maladie de Crohn est une maladie entérique inflammatoire qui entraîne une inflammation répétée et non maîtrisée, pouvant toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, mais siégeant le plus souvent à l'intestin grêle, au côlon et au rectum. Chez bien des personnes atteintes, les symptômes sont chroniques et sporadiques, et la gravité de la maladie fluctue grandement dans le temps. Les symptômes courants de la maladie de Crohn sont notamment la diarrhée, la douleur abdominale, la fatigue, la fièvre, les saignements rectaux, la perte d'appétit, la perte de poids et la malnutrition. La maladie de Crohn est incurable, et les patients ont habituellement des symptômes de façon intermittente tout au long de leur vie. Au Canada, la prévalence de cette maladie devrait atteindre 493 patients pour 100 000 habitants d'ici 2030.

Besoins non comblés en contexte de maladie de Crohn

Il faut des traitements qui améliorent la guérison des symptômes et la qualité de vie, réduisent le besoin d'intervention chirurgicale et évitent l'utilisation répétée de corticostéroïdes.

Combien coûte Remsima SC?

Les coûts associés à la première année de traitement par Remsima SC dépendent de l'infliximab IV (administré par voie intraveineuse) choisi pour le traitement d'induction. Le traitement, si Inflectra est choisi dans la phase d'induction, devrait coûter environ 19 357 \$ par patient la première année, puis 15 424 \$ l'année suivante.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser l'infliximab SC (administré par voie sous-cutanée) dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé de phase III mené à double insu contre placebo (LIBERTY-CD), le traitement sous-cutané par l'infliximab procure un bénéfice clinique supplémentaire par rapport au placebo dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique. Par rapport au placebo, l'infliximab SC a été associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique des critères d'évaluation principaux, soit la rémission clinique, d'après l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI, de l'anglais *Crohn's Disease Activity Index*) à la 54^e semaine (différence entre les groupes de 32,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 20,9 à 42,1), et la réponse endoscopique, d'après le score SES-CD (*Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn Disease*) à la 54^e semaine (différence entre les groupes de 34,7 %; IC à 95 % de 24,2 à 43,5). Les critères d'évaluation secondaires, soit la réponse CDAI-100, la rémission clinique d'après les scores de douleur abdominale et de fréquence des selles, la rémission endoscopique d'après le score SES-CD et la rémission sans corticostéroïdes étaient aussi favorables à l'infliximab SC de façon statistiquement significative à la 54^e semaine.

Les patients soulèvent un besoin de traitements efficaces qui aient un mode d'administration plus pratique, qui soient rapidement accessibles et qui améliorent la qualité de vie. L'infliximab SC répondrait à certains de ces besoins, comme il s'administre par voie sous-cutanée et peut être administré au domicile des patients. Quant à ses effets sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), par rapport au placebo, on ne peut tirer de conclusions définitives étant donné la baisse importante du nombre de patients disponibles pour évaluer ces paramètres au fil du temps et la nature ouverte et descriptive des analyses. Aucun nouveau problème d'innocuité n'est observé, mais il persiste une incertitude étant donné l'absence de données à long terme.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'infliximab SC de 19 357 \$ par patient pendant l'année de traitement d'induction (induction par Inflectra) et de 15 424 \$ par patient pendant les années suivantes de traitement d'entretien, l'infliximab SC serait plus coûteux pour les régimes d'assurance médicaments que les autres biosimilaires de l'infliximab administrés par intraveineuse et les biosimilaires de l'adalimumab, d'après les prix courants de ces médicaments accessibles au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de l'infliximab SC par rapport au médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement repose sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique.	<p>Selon un ECR mené contre placebo, LIBERTY-CD, l'infliximab SC est un traitement d'entretien efficace de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique.</p> <p>Rien n'indique que l'infliximab SC devrait être traité différemment des autres traitements biologiques actuellement remboursés dans l'amorce du traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte.</p>	La définition de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, de la réponse insatisfaisante, de l'intolérance et de la perte de réponse aux autres traitements doivent être les mêmes que celles des autres médicaments biologiques déjà remboursés.
2. Pour poursuivre le traitement en phase d'entretien par l'infliximab SC, le patient obtient d'abord une réponse clinique à la 10 ^e semaine de traitement d'induction par l'infliximab IV.	Lors de l'essai LIBERTY-CD, les patients devaient avoir obtenu une réponse clinique à la fin de la période d'induction par l'infliximab IV à la 10 ^e semaine pour poursuivre avec le traitement d'entretien par l'infliximab SC.	La définition de la réponse clinique doit être la même que les définitions utilisées pour l'infliximab IV remboursé (soit une réduction du score CDAI supérieure ou égale à 100 points ou un score HBI de 5 ou moins, ou encore une diminution du score HBI de 4 ou plus). L'endoscopie de suivi n'est pas nécessaire si la réponse clinique se maintient. Cependant, le CCEM estime qu'il serait peu pratique d'exiger une endoscopie dans les 12 semaines suivant l'amorce du traitement, comme il s'agit d'une intervention pénétrante et qu'il peut être difficile d'y avoir accès rapidement. Le clinicien expert souligne que des marqueurs de substitution peuvent être utilisés, comme le dosage de la calprotectine fécale ou la disparition de l'anémie. Ultiment, le CCEM estime approprié de laisser la détermination de la réponse clinique au jugement clinique du médecin traitant.
Renouveau		
3. La réponse au traitement est évaluée chaque année après la première autorisation. Si la réponse clinique au traitement se maintient, le patient peut continuer à recevoir l'infliximab SC.	Quand les patients ne présentent plus de réponse clinique à l'infliximab SC, le traitement ne leur est plus bénéfique.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. L'infliximab SC n'est remboursé que s'il est prescrit par un médecin possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la maladie de Crohn.	Il est important que l'infliximab SC ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	Selon le clinicien expert, la prescription de l'infliximab SC ne devrait pas être réservée aux spécialistes de la maladie inflammatoire de l'intestin. Les gastroentérologues généralistes ont l'expertise requise pour amorcer le traitement, et les internistes généralistes ayant un intérêt particulier pour la maladie inflammatoire de l'intestin ou les maladies gastro-intestinales pourraient avoir une expérience et une formation suffisantes pour prescrire l'infliximab SC, ce qui améliorerait l'accessibilité de ce traitement.
5. L'infliximab SC n'est pas remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn en combinaison avec un autre traitement biologique ou un inhibiteur de JAK.	Aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de l'infliximab SC en combinaison avec un autre médicament biologique ou un inhibiteur de JAK dans le traitement de la maladie de Crohn.	L'infliximab SC pourrait être utilisé en combinaison avec des traitements classiques.
Prix		
6. Le prix de l'infliximab SC est négocié de sorte que son coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez l'adulte ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement classique.	<p>Bien que l'essai LIBERTY-CD ait montré que l'infliximab SC procure un bénéfice aux patients par rapport au placebo, aucune donnée probante ne permet d'estimer son efficacité comparativement aux autres traitements de la maladie de Crohn active modérée ou grave actuellement remboursés.</p> <p>Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de l'infliximab SC par rapport aux médicaments biologiques actuellement remboursés dans l'indication autorisée.</p>	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CDAI = *Crohn Disease Activity Index*; ECR = essai clinique randomisé; HBI = *Harvey-Bradshaw Index*; JAK = Janus kinase; SC = sous-cutané.

Points de discussion

- Le CCEM n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité et l'innocuité relatives de l'infliximab SC par rapport aux traitements biologiques actuellement accessibles dans la population ciblée, en raison du manque de comparaisons directes et des limites associées à l'étude de soutien de phase I (2^e partie de l'étude 1.6). Même si les résultats observés lors de la 2^e partie de l'étude 1.6 portent à croire à une similarité d'efficacité et d'innocuité entre l'infliximab SC et l'infliximab IV, le CCEM ne peut pas formuler de conclusions définitives quant aux comparaisons avec l'infliximab IV en raison de la petite taille de l'échantillon de cette étude, du fait que son plan ou sa puissance statistique ne permettent

pas d'évaluer l'efficacité comparative, et que la posologie de l'infliximab SC ne correspondait pas à celle recommandée par Santé Canada.

- Le traitement d'entretien par l'infliximab IV administré toutes les 8 semaines est actuellement accessible dans la population ciblée. De l'avis du clinicien expert et des patients, il faut des traitements efficaces qui aient un mode d'administration plus pratique, qui améliorent l'accès aux traitements ainsi que la qualité de vie. Selon le clinicien expert, le mode d'administration sous-cutané pourrait réduire le temps de déplacement en lien avec le traitement et le besoin de s'absenter du travail, ce qui pourrait faciliter l'accès au traitement et donner un sentiment d'indépendance aux patients. Cependant, certains patients pourraient craindre de s'injecter le traitement ou trouver que la plus grande fréquence d'administration de l'infliximab SC (toutes les 2 semaines au lieu de toutes les 8 semaines) représente un fardeau. Les données probantes sur la QVLS issues de l'essai LIBERTY-CD et de la 2^e partie de l'étude 1.6 sont insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur les effets de l'infliximab SC par comparaison au placebo ou à l'infliximab IV. Dans l'ensemble, il demeure une incertitude quant à la valeur clinique conférée à l'infliximab SC par rapport au traitement administré par intraveineuse.
- D'après le clinicien expert, dans la pratique clinique, on envisage actuellement un traitement par l'infliximab IV chez les patients ayant déjà reçu deux médicaments biologiques ou plus ou des inhibiteurs de JAK, mais qui par ailleurs répondent aux critères d'admissibilité de l'essai. Or, les patients qui avaient reçu au moins deux médicaments biologiques, des inhibiteurs de JAK, ou à la fois des médicaments biologiques et des inhibiteurs de JAK étaient exclus de l'essai LIBERTY-CD. La généralisabilité des résultats de l'essai LIBERTY-CD à ces patients est limitée.
- Lors de l'essai LIBERTY-CD, il était possible d'ajuster la posologie d'infliximab SC pour passer d'une dose de 120 mg à 240 mg toutes les deux semaines de la 22^e semaine à la 54^e semaine chez les patients avaient répondu au traitement au départ, mais chez qui cette réponse ne s'était pas maintenue. Cette augmentation visait à vérifier si l'infliximab SC pouvait être utilisé pour réinstaurer une réponse au traitement; cependant, cela ne correspond pas à la posologie recommandée par Santé Canada dans l'indication autorisée, qui est de 120 mg d'infliximab SC toutes les deux semaines en traitement d'entretien.
- Selon le clinicien expert, en pratique, la phase d'induction par l'infliximab IV peut être étendue à 16 semaines pour s'adapter aux patients chez qui l'apparition de la réponse est plus lente, afin de leur permettre de bénéficier du traitement. Lors de l'essai LIBERTY-CD, seuls les patients qui avaient présenté une réponse clinique à la 10^e semaine après avoir reçu 3 doses complètes d'infliximab IV participaient à la phase d'entretien à répartition aléatoire avec l'infliximab SC. Par conséquent, la généralisabilité des résultats de l'essai LIBERTY-CD aux patients chez qui la phase d'induction par l'infliximab IV a été étendue présente des incertitudes. De plus, la posologie recommandée dans la monographie est de commencer le traitement d'entretien par l'infliximab SC à la 10^e semaine après 3 perfusions d'infliximab IV, et qu'une période d'induction étendue de 16 semaines sort du cadre recommandé.

- Bien que la 2^e partie de l'étude 1.6 porte à croire que l'infliximab SC et l'infliximab IV ont une efficacité similaire, aucune conclusion ne peut être tirée quant à leur bénéfice clinique comparatif. Par conséquent, les données probantes ne justifient pas un surcout de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV. On ne connaît pas l'efficacité et le rapport cout/efficacité comparatifs de l'infliximab SC ou l'infliximab IV par rapport aux autres traitements biologiques actuellement remboursés dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave. Ainsi, les données probantes ne justifient pas non plus un surcout par rapport à ces traitements.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, , Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Alicia McCallum.

Date de la réunion : Le 28 février 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.