

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE LE 15 MAI 2018

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
15 mai 2018

Avis transmis au ministre le 15 mai 2018

TABLE DES MATIÈRES

GRASTOFIL ^{MC} – Neutropénie	4
RENFLEXIS ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn	10

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction du médicament, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 15 mai 2018

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^r Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M. Carl Lacharité, professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeur titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival, pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté, pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Rosanna Baraldi

M^{me} Marie-France Boudreault

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

GRASTOFIL^{MC} – Neutropénie

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Grastofil

Dénomination commune : Filgrastim

Fabricant : Apobiol

Forme : Solution injectable (seringue)

Teneurs : 600 mcg/ml (0,5 ml et 0,8 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Grastofil^{MC} sur les listes des médicaments pour la prévention et le traitement de la neutropénie, selon les mêmes indications reconnues pour le paiement du filgrastim.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Grastofil^{MC} est un produit biosimilaire du filgrastim dont le produit de référence est Neupogen^{MC}. Le filgrastim est un facteur de croissance granulocytaire dont l'action consiste à régulariser la production des neutrophiles dans la moelle osseuse. Grastofil^{MC} est approuvé par Santé Canada pour la prévention et le traitement de la neutropénie; les libellés des indications sont les mêmes que ceux de Neupogen^{MC}. Ce dernier est présentement inscrit sur les listes des médicaments à la concentration de 300 mcg/ml (fioles de 1 ml et de 1,6 ml), selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de la seringue de 0,8 ml de Grastofil^{MC} par l'INESSS. Une réévaluation de la seringue de 0,5 ml a également été réalisée.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de Grastofil^{MC} n'avait pas été reconnue. L'analyse des données de caractérisation comparatives entre Grastofil^{MC} et Neupogen^{MC} avait montré la similarité des produits; cependant, les résultats des études de pharmacocinétiques avaient suscité des préoccupations. Ces derniers avaient amené l'INESSS à faire preuve de prudence quant à la reconnaissance de la valeur thérapeutique. Bien que son appréciation soit maintenant simplifiée dans le nouveau processus d'évaluation entré en vigueur en avril 2018, l'INESSS a jugé nécessaire d'évaluer des données de pharmacovigilance, de même que des données de vie réelle, en raison des préoccupations formulées précédemment.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS a eu accès au plus récent rapport périodique d'innocuité de Grastofil^{MC}. Ce dernier porte sur environ ■ patients-jours d'exposition au produit depuis sa commercialisation. Il ne montre aucun nouveau signal en ce qui a trait à l'innocuité et à l'immunogénicité; le profil d'innocuité du médicament n'est pas différent de celui décrit au moment de l'homologation. Par ailleurs, puisque les biosimilaires sont disponibles depuis plusieurs années en Europe, une recherche documentaire a été effectuée afin de retracer des données expérientielles avec les différents biosimilaires du filgrastim. Les résultats des études répertoriées indiquent que les bénéfices cliniques et l'innocuité des biosimilaires du filgrastim sont similaires à ceux du produit de référence (Damaj 2017, Gascón 2016, Gascón 2018, Kamioner 2013, Kraj 2017, Nahon 2016, Tesch 2015, Verpoort 2012). Bien qu'il s'agisse de données de faible niveau de preuve, aucun signal quant à une différence d'efficacité et d'innocuité entre le biosimilaire et le produit de référence n'est observé dans un contexte de vie réelle.

Pertinence des teneurs

Les doses fournies par les seringues préremplies à la concentration de 600 mcg/ml, soit 300 mcg pour la seringue de 0,5 ml et 480 mcg pour la seringue de 0,8 ml, sont appropriées, car elles concordent avec les posologies les plus fréquemment prescrites. L'usage des seringues préremplies permet de réduire les manipulations, comparativement aux fioles. En effet, la disponibilité de seringues préremplies pourrait accroître l'autonomie de certains patients ayant recours à des proches aidants ou à des professionnels pour la préparation de leur dose. Par ailleurs, la teneur plus élevée de Grastofil^{MC} permet de diminuer le volume à injecter comparativement aux teneurs actuellement disponibles, ce qui pourrait contribuer à réduire la douleur liée à l'injection. Toutefois, les deux teneurs ne sont pas pertinentes pour les patients ayant besoin de doses différentes, y compris la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation des fioles demeure nécessaire lorsqu'une flexibilité de dose est requise.

En somme, l'ensemble des données de pharmacovigilance et expérientielles évaluées sont rassurantes et considérées comme satisfaisantes pour appuyer la similarité entre Grastofil^{MC} et Neupogen^{MC}. De plus, les seringues préremplies sont pertinentes. Le critère de la valeur thérapeutique est donc satisfait.

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

Le prix de vente garanti des seringues préremplies de Grastofil^{MC} contenant 0,5 ml et 0,8 ml de solution, à une concentration de 600 mcg/ml, est respectivement de 144,31 \$ et 230,90 \$. Leur prix, pour une dose correspondante de filgrastim, est inférieur à celui des fioles de Neupogen^{MC} (173,19 \$ et 277,10 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Celle-ci a pour objectif de comparer le coût d'utilisation des deux teneurs de Grastofil^{MC} à celui des formulations de Neupogen^{MC} inscrites à la *Liste des médicaments*, sur la base d'une équivalence d'efficacité et d'innocuité. Le fabricant estime que le coût moyen d'une ordonnance de Grastofil^{MC} (■ \$ et ■ \$) est ■ à celui de Neupogen^{MC} (■ \$ et ■ \$).

L'INESSS estime que l'analyse de minimisation des coûts est adéquate, car rien ne porte à croire que les formulations de filgrastim possèdent une efficacité ou une innocuité différentielle. En ne considérant que les coûts d'acquisition des produits, il appert qu'à doses identiques, l'utilisation de Grastofil^{MC} apporte des économies par rapport à Neupogen^{MC}. En outre, l'ampleur de ces économies augmente si l'on considère les frais de préparation des seringues de Neupogen^{MC} par le pharmacien et d'emballage

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pour le transport. En tenant compte de ce qui précède, l'INESSS juge que les deux teneurs de Grastofil^{MC} sont efficaces.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de facturation du filgrastim. Il y est supposé que :

- Les parts de marché de Grastofil^{MC} seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois prochaines années.
- La prise de ces parts se ferait aux dépens des fioles de Neupogen^{MC}.

À partir de ces hypothèses, le fabricant estime que l'inscription de la seringue de 0,5 ml de Grastofil^{MC} entraînerait des économies de ■ \$ sur le budget de la RAMQ pour un total de ■ ordonnances sur trois ans. Quant à la seringue de 0,8 ml, ce sont plutôt des économies de ■ \$ qui seraient attendues, ce qui correspond à ■ ordonnances. Ainsi, les économies totales pour la RAMQ seraient de ■ \$ au cours des trois prochaines années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, cette analyse est jugée adéquate. Toutefois, il quantifie les économies associées à l'usage de Grastofil^{MC} selon les trois scénarios suivants :

- Scénario A : Sans application d'une mesure administrative pour Neupogen^{MC}. Ce scénario correspond à la situation habituelle lors de l'inscription d'un traitement concurrent cette situation s'explique notamment par le fait que les nouveaux utilisateurs pourront recevoir Grastofil^{MC} ou Neupogen^{MC}.
- Scénario B : Application d'une mesure administrative permettant le remboursement de Neupogen^{MC} seulement chez les personnes ayant déjà été traitées avec ce produit. Ainsi, son administration serait suspendue pour tous les nouveaux patients, à savoir ceux qui n'auraient jamais reçu de filgrastim avant l'inscription de Grastofil^{MC}. Toutefois, tous les patients ayant déjà reçu un traitement avec Neupogen^{MC} poursuivraient avec celui-ci. Ce scénario correspond à l'application de la Loi 92, laquelle permet notamment au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un produit concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription.
- Scénario C : Application d'une mesure administrative permettant le remboursement de Neupogen^{MC} seulement chez les personnes ayant déjà été traitées avec ce produit, tout en considérant une utilisation de Grastofil^{MC} chez certaines d'entre elles. Ainsi, l'administration de Neupogen^{MC} serait également suspendue pour tous les nouveaux patients, à savoir ceux qui n'auraient jamais reçu de filgrastim avant l'inscription de Grastofil^{MC}. Toutefois, parmi les patients ayant reçu un traitement avec Neupogen^{MC}, certains poursuivraient avec celui-ci alors que d'autres se verraient administrer Grastofil^{MC}. Ce scénario correspond également à l'application de la Loi 92. Toutefois, en raison de la particularité d'administration séquentielle du filgrastim pour certaines indications, il prend en considération que certains patients ayant déjà reçu des séquences de traitement avec le Neupogen^{MC} pourraient transférer au Grastofil^{MC} pour les séquences subséquentes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire pour chaque teneur de Grastofil^{MC}, selon les deux scénarios décrits ci-dessus à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2010 à 2017. Les éléments suivants ont été considérés :

- Approche selon le nombre de fioles et de seringues : Une projection des quantités de produit a été retenue plutôt que la projection du nombre d'ordonnances. Cette méthode a été jugée plus précise, considérant que l'utilisation du filgrastim n'est généralement pas chronique et que la quantité moyenne par ordonnance n'est pas constante dans le temps. Cette modification réduit les économies anticipées.
- Proportion de mise en seringue : Environ 35 % des fioles de Neupogen^{MC} seraient mises en seringue par un pharmacien. Un coût moyen par mise en seringue de 3,20 \$ a été retenu, selon ce qui est observé dans les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017. Cette modification augmente légèrement les économies anticipées.
- Frais d'emballage pour le transport : De tels frais ont été considérés pour une proportion de fioles de Neupogen^{MC} mises en seringue (31 %). Le coût moyen d'emballage pour le transport par seringue serait de 2,10 \$ selon, les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017. Cette modification augmente légèrement les économies anticipées.
- Scénario A : Les parts de marché retenues pour chacune des teneurs de Grastofil^{MC} sont de 15 %, 20 % et 25 % durant les trois années suivant leur inscription.
- Scénario B : Le nombre de seringues de Grastofil^{MC} serait de 102 722, 131 610 et 141 412 au cours des trois prochaines années. L'ensemble de ces seringues serait attribuable à tous les nouveaux patients.
- Scénario C : Le nombre de seringues de Grastofil^{MC} correspond à celui de l'ensemble des nouveaux patients, auquel s'ajoutent 9 905, 7 697 et 7 475 seringues attribuables aux patients ayant déjà reçu des séquences de traitement avec Neupogen^{MC} et qui auraient transféré à Grastofil^{MC}. Ces dernières correspondent à des parts de marché de 15 %, 20 % et 25 % au cours des trois prochaines années, appliquées à la portion des patients ayant reçu Neupogen^{MC} d'une année à l'autre avant l'inscription de Grastofil^{MC}.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Grastofil^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de la neutropénie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : SANS APPLICATION D'UNE MESURE ADMINISTRATIVE POUR NEUPOGEN ^{MC}				
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 950 792 \$	5 313 861 \$	6 694 726 \$	15 959 379 \$
Nombre de seringues	25 314	34 019	42 828	102 161
IMPACT NET ^b				
RAMQ ^c	-824 751 \$	-1 109 259 \$	-1 397 466 \$	-3 331 476 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-2 498 607 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevés ^e			-4 164 344 \$
SCÉNARIO B : APPLICATION D'UNE MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT DE NEUPOGEN ^{MC} SEULEMENT CHEZ LES PERSONNES AYANT DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT				
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	16 094 260 \$	20 636 942 \$	22 225 546 \$	58 956 748 \$
Nombre de seringues	102 722	131 610	141 412	375 744
IMPACT NET ^b				
RAMQ ^c	-3 359 192 \$	-4 307 187 \$	-4 638 268 \$	-12 304 647 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^f			-12 679 081 \$
SCÉNARIO C : APPLICATION D'UNE MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT DE NEUPOGEN ^{MC} SEULEMENT CHEZ LES PERSONNES AYANT DÉJÀ ÉTÉ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT, TOUT EN CONSIDÉRANT UNE UTILISATION DE GRASTOFIL ^{MC} CHEZ CERTAINES D'ENTRE ELLES				
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	17 630 913 \$	21 823 415 \$	23 363 885 \$	62 818 213 \$
Nombre de seringues	112 627	139 307	148 887	400 821
IMPACT NET ^b				
RAMQ ^c	-3 680 064 \$	-4 555 008 \$	-4 876 167 \$	-13 111 239 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^g			-13 514 535 \$

- a Les estimations excluent le coût moyen 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 La seringue de 0,5 ml représente approximativement 80 % du marché de Grastofil^{MC}, les 20 % restant étant détenus par la seringue de 0,8 ml.
- d Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marché réduites de 25 % pour les deux teneurs de Grastofil^{MC}.
- e Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marché plus élevées de 25 % pour les deux teneurs de Grastofil^{MC}.
- f Les estimations sont réalisées en considérant une méthode alternative de projection du nombre de seringues et de fioles.
- g Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marché plus élevées de 50 % pour les deux teneurs de Grastofil^{MC}, pour la portion des patients ayant reçu Neupogen^{MC} d'une année à l'autre avant l'inscription de Grastofil^{MC}.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, il est estimé que des économies d'environ 3,3 M\$ seraient à prévoir pour les trois premières années suivant l'inscription des deux teneurs de Grastofil^{MC}, en supposant qu'aucune mesure administrative ne restreigne l'utilisation de Neupogen^{MC}. Toutefois, advenant qu'une mesure administrative soit mise en place, suspendant le remboursement de Neupogen^{MC} pour tous les nouveaux patients, les économies associées à l'inscription de Grastofil^{MC} seraient supérieures. D'un côté, si l'ensemble des patients ayant reçu un traitement avec Neupogen^{MC} avant l'inscription de Grastofil^{MC} le poursuivaient, elles seraient d'environ 12,3 M\$ sur trois ans. D'un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

autre côté, si une proportion de ceux-ci recevaient plutôt Grastofil^{MC}, les économies seraient de l'ordre de 13,1 M\$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Les données de pharmacovigilance à plus long terme de Grastofil^{MC} ne montrent aucun signal particulier en ce qui a trait à l'innocuité.
- Les données expérientielles portant sur les produits biosimilaires du filgrastim sont rassurantes : selon celles-ci, Grastofil^{MC} procurerait les mêmes bénéfices cliniques que son produit de référence.
- Les seringues préremplies aux teneurs évaluées sont pertinentes, car elles correspondent aux posologies les plus fréquemment prescrites. Les fioles demeurent cependant mieux adaptées aux patients qui nécessitent des doses autres que 300 mcg ou 480 mcg, notamment en pédiatrie.
- Le coût de traitement avec Grastofil^{MC} est inférieur à celui de Neupogen^{MC}, pour une efficacité et une innocuité qui sont jugées similaires.
- Des économies d'environ 3,3 M\$ sont estimées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Advenant l'application d'une mesure administrative permettant le remboursement de Neupogen^{MC} uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Grastofil^{MC}, les économies à prévoir seraient plutôt d'environ 12,3 M\$ à 13,1 M\$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Damaj GL, Benbrahim O, Hacini M, et coll.** ZOHé: A prospective study of the use of biosimilar filgrastim Zarzio in clinical practice in patients treated with chemotherapy for lymphoid malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(6):362-9.
- **Gascón P, Aapro M, Ludwig H, et coll.** Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). Support Care Cancer 2016;24(2):911-25.
- **Gascón P, Krendyukov A, Höbel N, et coll.** MONITOR-GCSF DLBCL subanalysis: treatment patterns/outcomes with biosimilar filgrastim for chemotherapy-induced/febrile neutropenia prophylaxis. Eur J Haematol 2018;100(3):241-6.
- **Kamioner D, Fruehauf S, Maloisel F, et coll.** Study design: two long-term observational studies of the biosimilar filgrastim NivestimTM (Hospira filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. BMC Cancer 2013;13:547.
- **Kraj L, Krawczyk-Lipiec J, Górniewska J, et coll.** Efficacy and safety of biosimilar filgrastim in primary and secondary prevention of febrile neutropenia. Biomed Rep 2017;7(2):143-7.
- **Nahon S, Rastkhah M, Ben Abdelghani M, et coll.** Zarzio®, biosimilar of filgrastim, in prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in routine practice: a French prospective multicentric study. Support Care Cancer 2016; 24(5):1991-8.
- **Tesch H, Ulshöfer T, Vehling-Kaiser U, et coll.** Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia with the biosimilar filgrastim: a non-interventional observational study of clinical practice patterns. Oncol Res Treat 2015;38(4):146-52.
- **Verpoort K, Möhler TM.** A non-interventional study of biosimilar granulocyte colony-stimulating factor as prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia in a community oncology centre. Ther Adv Med Oncol 2012;4(6):289-93.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RENFLIXIS^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Renflexis

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Merck

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Renflexis^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Les indications reconnues pour le paiement chez les adultes seraient les mêmes que celles d'Inflectra^{MC}. Pour les enfants présentant une maladie de Crohn, l'indication reconnue pour le paiement serait identique à celle de Remicade^{MC}.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Renflexis^{MC} est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade^{MC}. L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Cette cytokine naturelle est impliquée dans la progression de maladies inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes. Renflexis^{MC} est approuvé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Il est également approuvé pour le traitement des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn. Un autre biosimilaire de l'infliximab, Inflectra^{MC}, est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des conditions indiquées chez l'adulte. Toutefois, seul Remicade^{MC} est inscrit pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Il s'agit de la première évaluation de Renflexis^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique de Renflexis^{MC} s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Cet avis vient confirmer que Renflexis^{MC} et son produit de référence, Remicade^{MC}, sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre eux aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Ce constat permet également de soutenir l'autorisation de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'ensemble des indications demandées pour Renflexis^{MC}. Le critère de la valeur thérapeutique est donc satisfait.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 100 mg de poudre de Renflexis^{MC} est de 525 \$. Pour les indications chez l'adulte, son coût annuel de traitement est le même que celui d'Inflectra^{MC}; il varie de 11 025 \$ à 25 725 \$ pour une personne de 70 kg, selon l'indication, l'année de traitement et la posologie considérées. Lorsqu'il est utilisé pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn, son coût annuel de traitement est inférieur (8 400 \$) à celui de Remicade^{MC} (15 040 \$), pour une personne de 40 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Renflexis^{MC} aux autres formulations d'infliximab sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, ainsi que d'une posologie et d'un mode d'administration identiques. Il en ressort que le coût annuel de traitement avec Renflexis^{MC} (■ \$ à ■ \$) est inférieur à celui de Remicade^{MC} (■ \$ à ■ \$) et identique à celui d'Inflectra^{MC} pour les indications correspondantes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée pour évaluer l'efficience de Renflexis^{MC}. De fait, puisque sa similarité avec le produit de référence Remicade^{MC} a été reconnue et qu'Inflectra^{MC} a été jugé similaire à Remicade^{MC}, rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité des deux biosimilaires d'infliximab soient différents. Dans ce contexte, pour toutes les indications de paiement chez l'adulte, Inflectra^{MC} est le seul comparateur pertinent et son coût de traitement annuel est identique à celui de Renflexis^{MC}. Pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn, le coût de traitement annuel de Renflexis^{MC} est inférieur à celui de Remicade^{MC}. En tenant compte de ce qui précède, le produit à l'étude est efficient pour toutes les indications étudiées.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de retracer des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients qui ont transféré du produit novateur à Renflexis^{MC}. Parmi les publications relevées, une seule a été retenue, soit celle de Smolen (2017). Ses résultats indiquent que l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Renflexis^{MC} ne seraient pas différentes de celles du produit novateur lorsqu'il est utilisé à la suite d'un traitement avec Remicade^{MC}.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur des données de facturation d'infliximab pour chacune des indications demandées. Il y suppose que :

- Le nombre d'ordonnances avec Remicade^{MC} est de ■ pour la polyarthrite rhumatoïde, de ■ pour la spondylite ankylosante, de ■ pour l'arthrite psoriasique, de ■ pour le psoriasis en plaques et de ■ pour les maladies inflammatoires de l'intestin, lesquelles regroupent la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (adulte et enfant).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La proportion de patients atteints de l'une ou l'autre de ces maladies et n'ayant jamais été traités avec l'infliximab varierait de ■ % à ■ % selon l'indication, et ce pourcentage resterait stable annuellement. Le reste des patients seraient ceux qui reçoivent déjà de l'infliximab.
- La proportion de patients naïfs qui recevraient Renflexis^{MC} serait de ■ % annuellement.
- Le pourcentage de patients recevant actuellement Remicade^{MC} et qui transfèreraient vers Renflexis^{MC} est fixé à ■ %, ■ % et ■ % pour chacune des trois années. De plus, ■ % des patients traités annuellement avec Inflectra^{MC} prendraient désormais Renflexis^{MC}.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ seraient attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de son produit.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est largement surestimé. Un ensemble de valeurs et d'hypothèses a donc été modifié. De plus, en raison des contextes spécifiques s'appliquant aux différentes indications reconnues pour le paiement évaluées, l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS a été réalisée en deux volets.

Maladie de Crohn chez la clientèle pédiatrique

La loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été adoptée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un médicament concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription. Considérant qu'une telle suspension a été mise en place pour Remicade^{MC} pour d'autres indications, lors de l'inscription d'un autre biosimilaire de l'infliximab, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Renflexis^{MC} selon un scénario où cette mesure administrative serait également appliquée pour l'indication de paiement chez les enfants atteints de la maladie de Crohn. Ainsi, l'administration de Renflexis^{MC} serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Remicade^{MC}. L'INESSS a effectué d'autres modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Données de facturation de Remicade^{MC} : Le nombre d'enfants atteints de la maladie de Crohn et traités avec Remicade^{MC} serait de 71 pour la période du 1^{er} mars 2017 au 28 février 2018. De ceux-ci, 32 % seraient de nouveaux utilisateurs.
- Cessation de l'infliximab : Le pourcentage de patients qui abandonnerait leur traitement serait de 47 % chaque année.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Renflexis^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	267 187 \$	389 902 \$	425 385 \$	1 082 474 \$
Nombre de personnes	24	34	37	95
IMPACT NET^b				
RAMQ	-211 205 \$	-308 208 \$	-336 257 \$	-855 670 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c			-345 646 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d			-993 349 \$

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 prennent en compte une introduction plus lente du produit (25 %, 50 % et 75 % du scénario de base).

d Les estimations prennent en compte un taux d'abandon annuel plus faible (27 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 856 000 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Renflexis^{MC} pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn.

Autres indications (polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn [adulte], colite ulcéreuse, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques)

Pour les indications de traitement chez l'adulte, l'impact budgétaire net serait nul, car le coût de traitement avec Renflexis^{MC} est identique à celui d'Inflectra^{MC}. Notons que Renflexis^{MC} devrait être utilisé chez des patients n'ayant jamais été traités avec l'infliximab. Il est estimé que 159, 234 et 311 patients seront traités avec Renflexis^{MC} au cours des trois prochaines années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Renflexis^{MC} et Remicade^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Ce constat permet également d'appuyer l'autorisation de l'ensemble des indications demandées pour Renflexis^{MC}.
- Rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité des trois formulations d'infliximab soient différents. Ainsi, sur la base d'un coût de traitement identique ou inférieur, Renflexis^{MC} est jugé efficace pour l'ensemble des indications étudiées.
- Des économies d'environ 856 000 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Renflexis^{MC} pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Pour les indications chez l'adulte, l'impact budgétaire serait nul.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et coll. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(10):1771-9.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Avis transmis au ministre le 15 mai 2018
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
APOBIOL	Grastofil	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 mcg /mL (0,5mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
APOBIOL	Grastofil	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 mcg /mL (0,8 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Renflexis	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception

