

## RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

### INFLIXIMAB (Remicade<sup>®</sup> – Centocor Inc.) Indication : colite ulcéreuse

#### Description

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). Son emploi est approuvé par Santé Canada pour réduire les signes et les symptômes de la colite ulcéreuse active, modérée ou sévère, en cas de réponse insuffisante au traitement classique. Le médicament vise à induire et maintenir la rémission clinique et la cicatrisation muqueuse, tout en diminuant ou éliminant le besoin de la corticothérapie. L'examen de l'infliximab est initié par le Programme commun d'évaluation des médicaments à la demande du Comité consultatif pharmaceutique.

#### Présentation

Le médicament est disponible en flacons de 100 mg de poudre stérile à reconstituer en solution injectable. Il est administré par voie intraveineuse. Le schéma thérapeutique est de commencer par une dose d'attaque de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg aux huit semaines par la suite. La dose peut augmenter jusqu'à 10 mg/kg.

#### Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'infliximab ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation

1. Le fabricant estimait que le traitement usuel par infliximab entraînerait un coût supplémentaire de 125 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport au traitement usuel, surtout lorsque le traitement se poursuivait après que la colite ulcéreuse ait été contenue à l'intensité légère (score Mayo  $\leq 5$ ), en se fondant sur les coefficients d'utilité appliqués dans l'essai clinique ACT 1. L'analyse supposait que l'infliximab soit administré à la dose de 5 mg/kg sur 10 ans. Une nouvelle analyse, avec un horizon temporel plus bref et

une dose d'infliximab plus élevée, révèle que le coût supplémentaire de la QALY augmenterait de façon significative. Le Comité estime que le traitement par l'infliximab n'est pas rentable.

2. Les essais cliniques ACT 1 et ACT 2 sont conçus pour tester la réponse clinique après huit semaines de traitement. Les données du suivi jusqu'à 54 semaines sont disponibles, toutefois que les patients qui ont répondu au traitement durant la période d'induction n'ont pas été randomisés de nouveau dans les groupes de l'infliximab et du placebo. En raison de cette particularité, la durabilité de l'effet et la rentabilité de l'infliximab à long terme demeurent incertaines.

### **Synthèse des constatations du Comité**

Le Comité s'est penché sur ol'étude méthodique de cinq essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR), à double insu et contrôlés par placebo, menés auprès de personnes atteintes de colite ulcéreuse modérée ou marquée (n=827). Il a concentré son examen sur les deux essais cliniques de plus grande envergure, ACT 1 (n=364) et ACT 2 (n=364), au cours desquels le traitement par l'infliximab à raison de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg ou par le placebo dure respectivement 46 semaines et 22 semaines. Le suivi de l'essai ACT 1 est de 54 semaines et de 30 semaines dans l'essai ACT 2. Ce dernier se prolonge en outre dans une phase de 24 semaines où les groupes randomisés et à double insu sont maintenus. Nous n'avons pas relevé d'ECR comparant l'infliximab à d'autres options thérapeutiques dans la colite ulcéreuse.

Le principal critère de jugement des essais ACT 1 et ACT 2 est l'obtention de la réponse clinique après huit semaines de traitement. Les autres paramètres évalués sont la rémission clinique, la qualité de vie (d'après le questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire et le questionnaire SF-36), le saignement rectal, la cicatrisation muqueuse et la diminution des corticostéroïdes.

Les renseignements sur la colectomie ont été recueillis rétrospectivement des patients des essais cliniques ACT 1 et ACT2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de taux de colectomie à la semaine 54, quand on a décidé de traiter les données des ACT 1 et ACT2 pour la dose de 5 mg/kg par rapport au placebo. Cependant, une nette amélioration statistique a été observée dans les données colligées sur la dose de 10 mg/kg rapport au placebo.

Les deux essais cliniques constatent que l'infliximab, aux deux doses, améliore dans une proportion statistiquement significative la qualité de vie, la réponse clinique et la rémission clinique après 8 et 30 semaines de traitement, comparativement au placebo. Les deux essais définissent la rémission clinique soutenue à la 30<sup>e</sup> semaine comme une rémission clinique qui est présente à la 8<sup>e</sup> semaine et qui dure jusqu'à la 30<sup>e</sup> semaine. Le pourcentage de rémissions soutenues à la 30<sup>e</sup> semaine est plus élevé dans le groupe de sujets prenant l'infliximab à raison de 10 mg/kg que dans le groupe du placebo. La différence statistique n'est pas importante entre les groupes soumis à l'infliximab, de 5 mg/kg, et le placebo. L'évaluation de la 30<sup>e</sup> semaine montre une amélioration significative, de point de vue statistique, de tous les effets indésirables graves, que ce soit le saignement rectal, la cicatrisation muqueuse ou la diminution des corticostéroïdes. L'infliximab à raison de 10 mg/kg ne semble pas meilleur que l'infliximab à raison de 5 mg/kg, quoique les essais cliniques ne puissent pas déceler les différences.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

La validité des essais cliniques ACT 1 et ACT 2 est limitée par plusieurs problèmes. Un grand nombre de patients ont été perdus de vue dans les deux essais. On a rapporté les données sur la réponse et sur la rémission à la 30<sup>e</sup> semaine, des évaluations ont été faites par la suite, mais l'attrition élevée n'inspire pas confiance. Ainsi, à la semaine 30, les données de 39 % des personnes sous placebo et de 20 % de ceux traités par l'infliximab manquent. Même si beaucoup de patients prennent également de l'azathioprine ou du 6-mercaptopurine, on ne sait pas combien de patients ont été en échec avec les immunosuppresseurs et cela, par manque de définition claire en ce qui concerne l'échec thérapeutique. En outre, dans un groupe, les participants devaient cesser le traitement au bout de trois perfusions dans, mais ils ont continué de recevoir soit l'infliximab, soit le placebo. Par conséquent, les essais ACT 1 ou ACT 2 ne permettent pas d'évaluer de façon définitive si les doses supplémentaires d'infliximab donnent de meilleurs résultats thérapeutiques que les trois premières perfusions de la phase d'induction.

Les trois autres essais cliniques, de plus petite envergure, sont l'étude de Jarnerot et ses collègues (n=45, suivi de 90 jours) auprès de malades hospitalisés atteints de colite fulgurante aiguë, l'étude de Probert et ses collaborateurs (n=43, durée de 8 semaines) auprès de personnes n'ayant pas répondu à la corticothérapie et celle de Sands et ses collègues qui s'est terminée plus tôt que prévu en raison du petit nombre de participants (n=11, suivi de 10 semaines). L'essai clinique de Jarnerot constate une grande différence statistique de taux de colectomie entre une dose de 5 mg/kg d'infliximab et le placebo [ratio d'incidence approché de 4,9 (IC à 95 % de 1,4 à 17, P=0,017)], en faveur de l'infliximab. Cet essai clinique restreint a été mené auprès d'une population hospitalisée particulière inhabituelle pour les essais relatifs à la liste des médicaments assurés.

L'analyse coût-utilité du fabricant compare l'infliximab associé aux soins usuels et le traitement habituel sur 10 ans. On tient compte de deux stratégies thérapeutiques : la poursuite de l'infliximab après avoir réduit l'intensité de la colite ulcéreuse à légère (score Mayo  $\leq$  5) et la poursuite de l'infliximab pendant la rémission (score Mayo  $\leq$  2). Le fabricant indique que le coût supplémentaire de l'infliximab est de 70 000 \$ par QALY si l'on poursuit du traitement à un score Mayo  $\leq$  5. Ce coût est de 54 000 \$ en présence d'un score Mayo  $\leq$  2. Quand il applique les coefficients d'utilité de l'essai clinique ACT 1, le fabricant en arrive au coût supplémentaire de 125 000 \$ la QALY si le score Mayo demeure  $\leq$  5, et à 115 000 \$ si le score Mayo se maintient à  $\leq$  2. Le fabricant fait remarquer que les résultats dépendent de l'horizon temporel. Il mentionne que le coût supplémentaire de la QALY passe à 126 000 \$ chez les patients avec un score Mayo  $\leq$  5 et à 78 000 \$ pour un score Mayo  $\leq$  2 lorsque l'horizon temporel est ramené à deux ans. Le PCEM a relevé d'autres aspects qui, s'ils étaient pris en considération, augmenteraient probablement le coût de l'infliximab par la QALY. Il s'agit des coûts de la perfusion, du gaspillage de l'utilisation partielle du flacon, du fait que les stratégies thérapeutiques du modèle économique du fabricant ne reflètent peut-être pas la réalité, car on n'évalue pas toujours la réponse en fonction du score Mayo et du fait que les analyses ne tiennent pas compte de la possibilité d'administrer l'infliximab à plus de 5 mg/kg.

À la posologie recommandée chez le patient de 70 kg, le coût annuel du traitement par l'infliximab s'élève à 30 080 \$ la première année, et à 22 440 \$ les années suivantes.

### **À souligner**

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCCEM – le 18 février 2009, réexamen du CCCEM – le 15 avril 2009

page 3 sur 4

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 avril 2009

© ACMTS, 2009

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Les essais cliniques ACT 1 et ACT 2 démontrent que l'infliximab en trois doses est efficace s'agissant d'induire la rémission par rapport au placebo, sans que la rentabilité de l'infliximab dans le traitement d'attaque de la colite ulcéreuse et sa supériorité soit démontrée.
3. Le Comité a tenu compte du fait que les options thérapeutiques qui s'offrent aux personnes atteintes de colite ulcéreuse qui ne sont pas candidates à la chirurgie sont limitées. Cependant, les données cliniques disponibles ne concernent pas ce sous-groupe de patients, et l'évaluation économique du fabricant ne s'applique pas non plus à ces patients, de sorte que la rentabilité de l'infliximab employé dans ces cas est inconnue.
4. Le fabricant a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que des renseignements confidentiels n'y paraissent pas en vertu des directives de confidentialité du PCEM, [CDR Confidentiality Guidelines](#).

### **Contexte**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'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.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**