

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen

### **INFLIXIMAB (Renflexis)**

Merck Canada

Indications :

La polyarthrite rhumatoïde (chez l'adulte), la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn (chez l'adulte ou chez l'enfant), la maladie de Crohn avec fistulisation (chez l'adulte), la rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse (chez l'adulte ou chez l'enfant), l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques (chez l'adulte)

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Avril 2018
Longueur du rapport :	9 pages

**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 du 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, 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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.

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.

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 d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu 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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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 bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

<b>Médicament</b>	Infliximab (Renflexis; SB2)
<b>Indication</b>	<p>En association avec le méthotrexate, dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde d'évolution modérée à grave.</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui ont répondu insuffisamment aux traitements classiques ou y sont intolérants.</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, dans la cicatrisation de la muqueuse et dans la réduction du recours à la corticothérapie chez les adultes atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment à un corticostéroïde ou à un aminosalicylé. Renflexis peut être utilisé seul ou combiné avec un traitement classique.</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes et dans l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (corticostéroïde, aminosalicylé ou immunosuppresseur). L'innocuité et l'efficacité de Renflexis chez les enfants de moins de neuf ans n'ont pas été établies.</p> <p>Dans le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation chez des adultes qui n'ont pas répondu à un traitement classique complet et approprié.</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la cicatrisation de la muqueuse, et dans la réduction ou l'élimination de la corticothérapie chez les adultes atteints de rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (c.-à-d., aminosalicylé, corticostéroïde ou immunosuppresseur).</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique et dans l'induction de la cicatrisation de la muqueuse chez les enfants atteints de rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée ou grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (aminosalicylé, corticostéroïde ou immunosuppresseur). L'innocuité et l'efficacité de Renflexis chez les enfants de moins de six ans n'ont pas été établies.</p> <p>Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction d'une importante réponse clinique, dans l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale due à l'arthrite évolutive et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints d'arthrite psoriasique.</p> <p>Dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave chez les adultes admissibles au traitement systémique. Dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré, Renflexis ne devrait être utilisé que si la photothérapie est inefficace ou inappropriée. Dans l'évaluation de la gravité du psoriasis, le médecin devrait tenir compte de l'étendue et du siège des lésions, de la réponse aux traitements antérieurs et des répercussions de la maladie sur la qualité de vie du patient.</p>
<b>Demande de remboursement</b>	<p>Merck demande le remboursement de SB2 dans les indications autorisées par Santé Canada, à savoir le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant, de la maladie de Crohn avec fistulisation chez l'adulte, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte ou chez l'enfant, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques chez l'adulte lorsque l'infliximab représente l'option thérapeutique la plus appropriée.</p> <p>• [REDACTED]</p>

## Sommaire

### Méthode d'examen

Dans son examen de SB2, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a adopté la méthode dont il est question dans sa procédure établie en mars 2014 *Procedure and Submission Guidelines for Subsequent Entry Biologics*. L'équipe du PCEM a passé en revue l'information présentée par le fabricant au sujet du produit, des indications à l'étude, des critères de remboursement demandés, de la biosimilarité, de l'extrapolation et du coût. Elle a également effectué une recherche documentaire dans des sources d'information publiée et dans la littérature grise en quête d'autres renseignements pertinents. De plus, elle a procédé à l'évaluation critique des données probantes cliniques, a discuté de l'extrapolation et a évalué le coût.

### Information sur le produit

SB2 est un médicament biosimilaire dont le produit de référence est Remicade. Le 1<sup>er</sup> décembre 2017, Santé Canada a autorisé l'usage de Renflexis dans les indications que voici :

- En association avec le méthotrexate (MTX), dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde d'évolution modérée à grave.
- Dans la réduction des signes et des symptômes et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui ont répondu insuffisamment aux traitements classiques ou y sont intolérants.
- Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, dans la cicatrisation de la muqueuse et dans la réduction du recours à la corticothérapie chez les adultes atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment à un corticostéroïde ou à un aminosalicylé. Renflexis peut être utilisé seul ou combiné avec un traitement classique.
- Dans la réduction des signes et des symptômes et dans l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les enfants atteints de la maladie de Crohn évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (corticostéroïde, aminosalicylé ou immunosuppresseur). L'innocuité et l'efficacité de Renflexis chez les enfants de moins de neuf ans n'ont pas été établies.
- Dans le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation chez des adultes qui n'ont pas répondu à un traitement classique complet et approprié.
- Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la cicatrisation de la muqueuse, et dans la réduction ou l'élimination de la corticothérapie chez les adultes atteints de rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée à grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (c.-à-d., aminosalicylé, corticostéroïde ou immunosuppresseur).
- Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction et le maintien de la rémission clinique et dans l'induction de la cicatrisation de la muqueuse chez les

enfants atteints de rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) évolutive modérée ou grave qui n'ont pas répondu suffisamment au traitement classique (aminosalicylé, corticostéroïde ou immunosuppresseur). L'innocuité et l'efficacité de Renflexis chez les enfants de moins de six ans n'ont pas été établies.

- Dans la réduction des signes et des symptômes, dans l'induction d'une importante réponse clinique, dans l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale due à l'arthrite évolutive et dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints d'arthrite psoriasique.
- Dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave chez les adultes admissibles au traitement systémique. Dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré, Renflexis ne devrait être utilisé que si la photothérapie est inefficace ou inappropriée.

Le fabricant demande le remboursement de son médicament dans les indications autorisées par Santé Canada :

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant de la maladie de Crohn avec fistulisation chez l'adulte, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte ou chez l'enfant, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques chez l'adulte lorsque l'infliximab constitue l'option thérapeutique la plus appropriée.

De plus, le fabricant demande son remboursement dans :



## Données probantes cliniques

Le fabricant a soumis deux études à l'appui de l'utilisation du biosimilaire d'infliximab SB2 dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant, de la maladie de Crohn avec fistulisation, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte ou chez l'enfant, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques.

L'étude SB2-G11-NHV est un essai clinique de phase I, à répartition aléatoire, à trois groupes, en simple insu, comparant, sur les plans de la pharmacocinétique, de l'innocuité et de l'immunogénicité, SB2 (N = 53) à la préparation européenne de Remicade (Remicade-EU) (N = 53) et à la préparation américaine de Remicade (Remicade-US) (N = 53) chez 159 personnes bien portantes. Les participants ont reçu une dose de 5 mg/kg de SB2, de Remicade-EU ou de Remicade-US en perfusion intraveineuse d'une durée de 120 minutes; ils sont suivis pendant 10 semaines. Les principaux critères d'évaluation sont la surface sous la courbe ( $SSC_{inf}$ ,  $SSC_{dernière}$ ) et la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ); si l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de la moyenne géométrique se situe dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %, SB2 est jugé équivalant au produit de référence quant à la pharmacocinétique. Les critères secondaires sont des paramètres pharmacocinétiques (temps nécessaire pour atteindre la  $C_{max}$  [ $T_{max}$ ], la pente d'élimination [ $k_{el}$ ] et le volume apparent de distribution [ $V_d$ ]), l'innocuité (événements indésirables [EI], signes vitaux, analyses biochimiques, ECG et examen physique) et l'immunogénicité (anticorps antimédicament [AAM] et anticorps neutralisants [AN]). Les caractéristiques pharmacocinétiques de SB2 sont similaires à celles de Remicade-EU et de Remicade-US,

tous les paramètres ayant une valeur se situant dans la marge d'équivalence déterminée au préalable de 80 % à 125 %. Dans l'analyse pharmacocinétique stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence d'anticorps antimédicament, les résultats demeurent dans la marge d'équivalence.

L'étude SB2-G31-RA est un essai clinique de phase III multinational, à répartition aléatoire et à double insu qui compare SB2 et Remicade-EU sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité, de l'immunogénicité et des caractéristiques pharmacocinétiques chez 584 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave en dépit d'un traitement par le MTX. Les patients poursuivent le traitement par le MTX à raison de 10 à 25 mg par semaine, auquel s'ajoute de l'acide folique à une dose allant de 5 mg à 10 mg par semaine, et reçoivent une dose de 3 mg/kg de SB2 ou de Remicade-EU en perfusion intraveineuse les semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Son principal critère d'évaluation est la réponse ACR 20 (selon les critères de l'American College of Rheumatology) (ACR) la semaine 30; ce critère est satisfait si l'IC à 95 % de la différence entre les traitements se situe dans la marge d'équivalence allant de -15 % à 15 %. Les paramètres d'intérêt secondaire sont les réponses ACR 50 et ACR 70, l'indice d'activité de la maladie (DAS 28 pour Disease Activity Score 28), la réponse European League Against Rheumatism (EULAR), l'incidence des EI et des événements indésirables graves (EIG), des analyses cliniques en laboratoire, les signes vitaux, l'immunogénicité et des caractéristiques pharmacocinétiques. L'étude compte 584 patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de SB2 (291) et dans le groupe de Remicade-EU (293). Du point de vue de la réponse ACR 20 la semaine 30, SB2 est l'équivalent de Remicade-EU. Les deux médicaments sont également similaires pour ce qui est des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, dont la réponse ACR 20 la semaine 54, la réponse ACR 50 les semaines 30 et 54 et la réponse ACR 70 les semaines 30 et 54.

L'étude initiale s'étale sur 54 semaines et elle est suivie d'une étude de transition à double insu de 24 semaines où les patients du groupe de Remicade-EU sont à nouveau répartis de manière aléatoire soit au traitement par SB2 soit à la poursuite du traitement par Remicade. Cette étude de transition compte 396 patients (67,8 %), soit 201 provenant du groupe de SB2 (SB2/SB2) et 195 provenant du groupe de Remicade-EU, dont 94 passent au SB2 (Remicade/SB2) et 101 poursuivent le traitement par Remicade (Remicade/Remicade) après la répartition aléatoire. Bien que les résultats quant aux critères d'évaluation principaux et secondaires soient semblables pour les deux médicaments après la phase de transition (valeurs *P* non indiquées), une analyse ultérieure de la réponse ACR 20 dans la période entière de 78 semaines met en relief de plus grandes fluctuations avec le couple Remicade/SB2 et le couple Remicade/Remicade qu'avec SB2/SB2, que le fabricant explique par la taille plus petite de l'échantillon des deux premiers groupes.

Tant dans l'essai clinique de phase I que dans l'essai clinique de phase III, l'on constate des différences numériques pour certains paramètres d'innocuité. Ainsi, dans l'étude de phase I, le pourcentage d'événements indésirables apparus au traitement (EIAT) est plus élevé dans le groupe SB2; dans l'étude de phase III, le pourcentage de patients avec une élévation de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) est plus grand dans le groupe de SB2 et le pourcentage de tuberculose latente est plus élevé dans le groupe qui passe d'un médicament à l'autre. Mais, la petite taille des effectifs et le petit nombre d'événements font que l'on ne peut tirer de conclusion des résultats. Il y a également une différence numérique quant à la formation d'anticorps antimédicament (AAM) dans les essais cliniques de phase I ou de phase III. La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments ont pris note de ces différences sur le plan des AAM, mais

les deux organismes estiment qu'elles n'ont pas de pertinence dans la pratique clinique au vu de la totalité des données probantes. L'évaluation de l'immunogénicité de SB2 comparativement à Remicade se poursuivra dans le cadre d'une étude de cohorte (patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de la maladie de Crohn) observationnelle prospective qui durera deux ans, prévue au plan de gestion des risques du Comité des produits médicaux destinés à un usage humain.

## Extrapolation

Il est raisonnable d'extrapoler les données sur le médicament dans la polyarthrite rhumatoïde à la spondylarthrite ankylosante, au psoriasis en plaques, à l'arthrite psoriasique, à la maladie de Crohn et à la rectocolite hémorragique sachant le rôle du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha dans ces indications et au vu de la similitude démontrée de SB2 et de Remicade pour ce qui est des caractéristiques structurales, des propriétés physicochimiques, des fragments Fab et Fc, des données probantes non cliniques chez l'animal et des données probantes cliniques chez les personnes bien portantes et les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Les modalités d'utilisation des immunosuppresseurs et leur dose varient d'une indication à une autre. La FDA a autorisé l'usage de SB2 dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant et de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte (l'usage dans le traitement de l'enfant est protégé en vertu d'une exclusivité accordée à un médicament orphelin, qui viendra à échéance le 23 septembre 2018). L'Agence européenne des médicaments a également autorisé l'usage de SB2 dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant et de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte ou chez l'enfant (sous la dénomination commerciale de Flixabi). Dernièrement, Santé Canada a délivré un avis de conformité pour Renflexis dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de neuf ans, de la maladie de Crohn avec fistulisation, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de six ans, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques.

## Comparaison de coûts

Au prix indiqué, SB2 revient 47 % moins cher que Remicade à l'achat, alors qu'il est au même prix qu'Inflextra dans toutes les indications d'après la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario. La prise en charge de coûts du traitement par le fabricant, les différences de prix dans les régimes publics d'assurance médicaments adhérent au PCEM, la demande et la faisabilité du passage au biosimilaire et la part du marché sont des éléments à considérer dans l'évaluation des coûts.

## Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

L'infliximab de référence est d'usage très répandu dans toutes les indications dont il est question ici depuis plus de 10 ans. En rhumatologie en particulier, les anti-TNF sont devenus les premiers médicaments biologiques de choix après les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de

---

<sup>1</sup>Cette information reprend essentiellement l'avis du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la revue systématique.

l'arthrite psoriasique, et après les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, avec dans la plupart des cas le MTX ou un autre ARMM si le MTX est contraindiqué. En rhumatologie, les médicaments biologiques (et récemment les inhibiteurs des Janus kinases) qui s'administrent en injection sous-cutanée sont préférés aux médicaments qui s'administrent par la voie intraveineuse. Il n'en est pas ainsi dans certaines des autres indications proposées, notamment pour ce qui est de l'infliximab administré plus fréquemment dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Pour les adultes et les enfants atteints d'une MICI, des besoins en matière de traitement médical restent à combler à l'heure actuelle. Il est vrai que les anti-TNF sont excellents pour induire la rémission clinique chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de Crohn avec inflammation active, mais ils ne peuvent empêcher l'apparition de la fibrosténose<sup>1</sup>. Il n'y a pas de médicaments pouvant traiter les strictures (sténoses) découlant de la maladie de Crohn, il n'y a que la chirurgie ou la dilatation endoscopique. Nombre des patients atteints de colite ulcéreuse qui ne répondent pas aux traitements offerts devront subir une colectomie. Selon le clinicien expert consulté par le PCEM pour les besoins de la présente revue systématique, les anti-TNF vedolizumab et ustékinumab sont administrés par la voie intraveineuse ou en injection, ce qui est inconfortable, surtout pour les jeunes patients. Tous entraînent des effets secondaires préoccupants, notamment le risque d'infection grave. Ces trois traitements sont également extrêmement onéreux, ils sont donc inaccessibles pour certains patients et représentent un lourd fardeau financier pour d'autres. SB2 n'offre pas un nouveau mécanisme d'action, mais par sa présence, le marché sera plus concurrentiel, ce qui peut s'avérer avantageux sur le plan financier. Cependant, il ne pourra combler d'autres besoins pour les patients atteints d'une MICI.

SB2 pourrait être approprié chez l'adulte atteint d'une MICI qui n'a pas reçu d'anti-TNF à l'échec d'un traitement classique ou lorsque des traits de la maladie laissent entrevoir une évolution grave. Il sera probablement approprié également chez l'enfant atteint d'une MICI dans la même situation, quoiqu'il n'y ait pas de données sur des biosimilaires chez des enfants. Il pourra être utile chez les patients atteints d'une MICI qui après avoir répondu à un autre anti-TNF (pas Remicade) voient l'efficacité de celui-ci s'estomper en raison de la formation d'anticorps. Toutefois, le passage de Remicade à SB2 chez l'adulte ou l'enfant atteint d'une MICI dont l'état est stable n'est pas appuyé par des données rigoureuses ayant trait précisément à cette population de patients<sup>2</sup>. Le clinicien expert consulté par le PCEM estime que le passage de l'un à l'autre serait risqué pour le patient qui pourrait subir notamment des EI comme une réaction à la perfusion liée à la formation d'anticorps anti-infliximab. Revenir à Remicade par la suite pourrait être impossible en raison de la formation d'anticorps anti-Remicade. De même, en rhumatologie, SB2 pourrait être un choix approprié chez le patient jamais traité par un médicament biologique ou qui recevrait le produit de référence. Bien que des données probantes cliniques puissent à l'avenir soutenir le passage du produit de référence à un biosimilaire, le passage pour des motifs non médicaux a été peu fréquent avec le premier biosimilaire d'infliximab (Inflectra). L'incertitude au sujet de la réponse et de l'innocuité, la question de l'endroit où le médicament sera administré par la voie intraveineuse, le fait que les autorités sanitaires ne se prononcent pas sur l'interchangeabilité des médicaments donnent à penser que le passage de l'infliximab original à l'infliximab biosimilaire ne devrait se faire qu'après mûre réflexion de la part du patient et de l'équipe médicale.

## Conclusion

SB2 est le deuxième biosimilaire de Remicade à se voir accorder une autorisation de commercialisation au Canada. Les données cliniques à son sujet proviennent de deux études : une étude de phase 1 sur ses caractéristiques pharmacocinétiques menée auprès de personnes bien portantes et une étude de phase III évaluant son efficacité et son innocuité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Pour ce qui est de la pharmacocinétique, SB2 s'est révélé l'équivalent des produits de référence. L'équivalence sur le plan de l'efficacité dans une période allant jusqu'à 54 semaines est établie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon une marge d'équivalence de  $\pm 15\%$ . Dans les deux essais cliniques, celui de phase I et celui de phase III, l'on observe des différences numériques entre les deux médicaments quant à certains paramètres d'efficacité et à l'immunogénicité; cependant, l'interprétation clinique de ces résultats demeure incertaine en raison de la petite taille des effectifs et du petit nombre d'événements. Selon les données probantes issues d'une étude de prolongation-transition à double insu de 24 semaines, rien ne change dans l'efficacité après le passage de Remicade à SB2. Il semble raisonnable de s'appuyer sur les données au sujet de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde provenant de l'essai clinique de phase III pour autoriser la mise en marché du biosimilaire dans les autres indications sachant le rôle du TNF alpha dans toutes ces indications et la similarité démontrée de SB2 et de Remicade des points de vue des caractéristiques structurales, des propriétés physicochimiques, des fragments Fab et Fc, des données probantes non cliniques chez l'animal et des données probantes cliniques chez les personnes bien portantes et les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.