



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ÉTANERCEPT

(Brenzys — Merck Canada inc.)

Indications : la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser Brenzys (produit biologique ultérieur [PBU] d'étanercept) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondylarthrite ankylosante (SA), conformément aux indications autorisées par Santé Canada, sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- À utiliser lorsque l'étanercept est considéré comme l'option thérapeutique la plus appropriée.

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que le remboursement d'Enbrel.
- Le traitement par Brenzys devrait être beaucoup plus économique que le traitement par Enbrel pour les régimes d'assurance médicaments publics.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de phase 1 dont les participants sont des hommes bien portants (SB4-G11-NHV; N = 138) et un essai clinique de phase 3 dont les participants sont atteints de PR (SB4-G31-RA; N = 596) démontrent la similarité de Brenzys et du produit de référence Enbrel sur les plans de la pharmacocinétique, de l'efficacité, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'immunogénicité.
2. L'extrapolation des données sur la PR à la SA se justifie par la physiopathologie semblable des deux affections.
3. Au prix indiqué de 305,00 \$ la seringue ou le stylo injecteur prérempli à 50 mg/ml, Brenzys est moins coûteux qu'Enbrel (405,99 \$ la seringue ou le stylo injecteur prérempli à 50 mg/ml) dans le traitement de la PR et de la SA conformément aux indications autorisées par Santé Canada.

À souligner :

1. À la phase de prolongation en mode ouvert de l'étude SB4-G31-RA, aucune préoccupation en matière d'efficacité, d'innocuité ou de tolérabilité n'est soulevée chez les patients qui poursuivent le traitement par Brenzys et chez les patients qui passent d'Enbrel à Brenzys

après la phase à double insu de l'étude. Cependant, il n'y a pas de comparaison statistique de ces résultats avec ceux ayant trait aux patients qui poursuivent le traitement par Enbrel.

Contexte :

Brenzys est un PBU d'étanercept dont le produit de référence est Enbrel. Brenzys est d'usage autorisé au Canada dans les indications que voici :

- Le traitement de la PR évolutive modérée ou grave chez l'adulte. Il peut être utilisé avec le méthotrexate (MTX) ou seul.
- La réduction des signes et des symptômes de la SA évolutive.

Contrairement à Enbrel, Brenzys n'est pas d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la polyarthrite juvénile, du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis en plaques.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen de l'information transmise par le fabricant au sujet de l'efficacité clinique et de la biosimilarité de Brenzys, et de l'extrapolation des données, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

Observations de patients :

Arthritis Consumer Experts, Canadian Arthritis Patient Alliance, la Société de l'arthrite et l'Association canadienne de la spondylarthrite ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Voici des éléments retenus par le CCEM :

- Les personnes aux prises avec la PR ou la SA souhaitent que l'arsenal thérapeutique s'élargisse et, dans cette optique, les PBU sont des biomédicaments qui peuvent être efficaces chez les patients jamais traités encore par un biomédicament ou qui ont subi un échec avec d'autres biomédicaments.
- Pour certains patients, l'arrivée de Brenzys aura l'avantage d'améliorer l'accès aux médicaments et de réduire l'incidence budgétaire pour les régimes d'assurance médicaments publics.
- Les patients se disent inquiets à propos :
 - De l'élimination ou de la réduction des programmes de soutien offerts aux patients et de l'éventualité qu'ils ne soient pas remplacés par de nouveaux programmes. (De nombreux patients comptent sur les programmes mis en place par des sociétés pharmaceutiques pour faciliter l'accès aux biomédicaments, et ils ne savent pas si les fabricants de PBU en offriront et si les fabricants des produits de référence de ces PBU continueront d'offrir les leurs.)
 - Du passage du produit de référence au PBU sans leur consentement.
 - De la surveillance de l'innocuité et de l'efficacité des PBU. (Les groupes de défense des patients insistent sur la nécessité d'une surveillance étroite et prolongée de tous les PBU.)

Essais cliniques

Le fabricant a communiqué des données sur l'efficacité provenant de deux essais cliniques pivots.

SB4-G31-RA (N = 596) est un essai clinique multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, de 52 semaines et en groupes parallèles, qui se déroule en Europe, en Corée du Sud et en Amérique latine; il est conçu pour évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de Brenzys (PBU d'étanercept) comparativement à Enbrel (produit de référence) dans le traitement de la PR modérée ou grave chez des patients traités par le MTX. La réponse conformément aux critères de réponse 20 % de l'American College of Rheumatology (ACR20) la semaine 24 est le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique, résultat qui détermine l'équivalence thérapeutique entre Brenzys et Enbrel pour autant que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence ajustée entre les deux soit entièrement contenu dans la marge d'équivalence allant de -15 % à + 15 %. La phase de prolongation en mode ouvert comprend des participants de la Pologne et de la République tchèque (N = 245) passant d'Enbrel à Brenzys pour certains ou poursuivant le traitement par Brenzys pour d'autres, qui sont suivis pendant 48 autres semaines aux fins d'évaluation de l'innocuité, de la tolérabilité, de l'immunogénicité et de l'efficacité de Brenzys.

SB4-G11-NHV (N = 138) est un essai clinique comparatif, à répartition aléatoire, à simple insu, en trois volets, à deux périodes, à deux séquences, en chassé-croisé examinant une seule dose administrée à des hommes en bonne santé afin de comparer trois préparations d'étanercept (Brenzys, Enbrel produit dans l'Union européenne [Enbrel UE] et Enbrel produit aux États-Unis [Enbrel É.-U.]) des points de vue de la pharmacocinétique, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'immunogénicité. Les principaux paramètres d'intérêt pour ce qui est de la pharmacocinétique sont la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du moment 0 à l'infini (SSC_{inf}), et la concentration sérique maximale (C_{max}); la similarité pharmacocinétique de Brenzys et d'Enbrel est établie si l'IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques est entièrement contenu dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %.

Paramètres d'intérêt

Le CCEM a examiné les paramètres que voici :

- La réponse ACR20 les semaines 24 et 52 — soit l'amélioration de 20 % du décompte des articulations enflées et du décompte des articulations douloureuses accompagnée d'une amélioration de même ampleur de trois de cinq autres paramètres du critère, à savoir l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient selon une échelle visuelle analogique (ÉVA), l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ou le médecin (ÉVA), l'évaluation de l'incapacité par le patient selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé et les indicateurs de la maladie en phase aiguë (vitesse de sédimentation érythrocytaire [VSE] ou taux de protéine C réactive [CRP]).
- Les réponses ACR50 et ACR70 les semaines 24 et 52 — selon le même principe que ci-dessus, donc une amélioration respective de 50 % et de 70 %.
- L'indice ACR-N les semaines 24 et 52 — indice numérique de la réponse ACR qui illustre le pourcentage d'amélioration par rapport à l'état de référence d'une manière semblable aux réponses ACR20, ACR50 et ACR70.
- L'indice d'activité de la maladie DAS28 les semaines 24 et 52 — évaluation de l'activité de la maladie en quatre volets : articulations enflées (sur 28), articulations douloureuses (sur 28), VSE ou CRP et évaluation de la santé en général selon une EVA. Le score

inférieur à 2,6 indique la rémission et le score supérieur à 5,1 indique une maladie très active.

- La réponse selon les critères de l'European League Against Rheumatism (EULAR) les semaines 24 et 52 — classification de la maladie selon l'indice DAS28.
- La variation du score de Sharp total modifié (SSTm) dans la période allant du début de l'étude à la semaine 52 — évaluation radiographique de l'activité de la maladie et de l'étendue des lésions par le calcul d'un score d'érosion articulaire et d'un score de pincement articulaire. L'érosion est notée à 32 sites articulaires de la main et à 12 sites articulaires au pied.
- L'immunogénicité, les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.
- Les principaux résultats d'intérêt du point de vue de la pharmacocinétique (SSC_{inf} et C_{max}).

Effacité

SB4-G31-RA (phase à double insu)

La proportion de patients présentant une réponse ACR20 la semaine 24 est sensiblement du même ordre dans les groupes de Brenzys (73,6 %) et d'Enbrel (71,7 %). La différence de proportion entre les deux groupes est de 1,66 % (IC à 95 % de -5,50 % à 8,82 %) dans l'ensemble d'analyse intégral et de -2,37 % (IC à 95 % de -9,54 % à 4,80 %) dans l'analyse selon le respect du protocole. Les IC à 95 % des différences entre les groupes sont dans l'écart d'équivalence déterminé au préalable de ± 15 % tant dans l'analyse selon l'intention de traiter que dans l'analyse selon le respect du protocole. Les résultats quant à la réponse ACR20 la semaine 52 indiquent un taux de différence ajusté de -0,74 % (IC à 95 % de -8,03 % à 6,56 %).

Les groupes de Brenzys et d'Enbrel sont semblables quant à la proportion de patients qui manifestent une réponse ACR50 ou une réponse ACR70; la différence entre les groupes les semaines 24 et 52 dans l'analyse selon le respect du protocole va comme suit :

- ACR50
 - semaine 24 : ■■■ % (IC à 95 % de ■■■ % à ■■■ %);
 - semaine 52 : 4,50 % (IC à 95 % de -4,67 % à 13,67 %).
- ACR70
 - semaine 24 : ■■■ % (IC à 95 % de ■■■ % à ■■■ %);
 - semaine 52 : 5,90 % (IC à 95 % de -2,32 % à 13,29 %).

La proportion de patients qui présentent une réponse ACR-N les semaines 24 et 52 est semblable dans les deux groupes. La différence ajustée dans l'ensemble d'analyse intégral est de ■■■ % (IC à 95 % de ■■■ % à ■■■ %) la semaine 24 et de ■■■ % (IC à 95 % de ■■■ % à ■■■ %) la semaine 52.

Les résultats quant à l'indice DAS28 dans l'ensemble d'analyse intégral sont également du même ordre dans les groupes de Brenzys et d'Enbrel UE. Les IC à 95 % des différences entre les traitements (moyennes par les moindres carrés) les semaines 24 et 52 sont contenus dans la marge d'équivalence de $\pm 0,6$.

Les groupes de Brenzys et d'Enbrel UE sont en général semblables quant à la proportion de patients dont la réponse est bonne, moyenne ou nulle selon la classification EULAR la semaine 24 et la semaine 52.

Les résultats quant au SSTm la semaine 52 sont sensiblement du même ordre dans le groupe de Brenzys (moyenne de 43,70, écart type [ÉT] de 67,081) et dans le groupe d'Enbrel (moyenne de 39,62; ÉT de 53,414).

SB4-G11-NHV

En ce qui a trait aux principaux résultats d'intérêt du point de vue de la pharmacocinétique, soit la SSC_{inf} et la C_{max} , les IC à 90 % des rapports des moyennes géométriques sont dans l'écart d'équivalence allant de 80 % à 125 % dans les deux parties, A et B, de l'étude.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

SB4-G31-RA (phase à double insu)

La proportion de patients qui font état d'un incident indésirable grave à tout le moins est de 6,0 % dans le groupe de Brenzys et de 5,1 % dans le groupe d'Enbrel. La proportion de patients qui cessent le traitement en raison d'effets indésirables est de ■■■ % dans le groupe de Brenzys et de ■■■ % dans le groupe d'Enbrel.

SB4-G31-RA (phase de prolongation)

La proportion de patients qui rapportent un incident indésirable grave à tout le moins est de 4,8 % des patients qui ont poursuivi le traitement par Brenzys après la phase à double insu et de 1,7 % des patients qui sont passés d'Enbrel à Brenzys à la phase de prolongation.

La proportion de patients qui cessent le traitement en raison d'effets indésirables est de ■■■ % des patients qui ont poursuivi le traitement par Brenzys après la phase à double insu et de ■■■ % des patients qui sont passés d'Enbrel à Brenzys à la phase de prolongation.

Extrapolation

Santé Canada a donné son aval à l'extrapolation des données de l'étude du fabricant sur le médicament dans le traitement de la PR (SB4-G31-RA) au traitement de la SA. Le ministère autorise l'usage de Brenzys dans cette indication sur la foi de la similarité sous les aspects de la qualité, du mécanisme d'action, de la physiopathologie, de l'innocuité et de la posologie, et de l'expérience clinique acquise avec le produit de référence (Enbrel).

Coût et rentabilité

Le fabricant a soumis une comparaison de coûts entre Brenzys et Enbrel, le produit de référence, dans les indications examinées ici. Le PCEM l'a validé, Brenzys, au prix de 305 \$ le flacon à 50 mg/ml indiqué par le fabricant, revient 25 % moins cher qu'Enbrel selon le prix de celui-ci figurant sur la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario (405,99 \$ le flacon à 50 mg/ml).

Le PCEM note les aspects suivants à prendre en considération :

- Le clinicien expert précise que le traitement peut commencer par Brenzys ou, s'il commence par Enbrel, peut se poursuivre avec Brenzys, mais que d'autres preuves cliniques seraient utiles pour appuyer le passage d'Enbrel à Brenzys.

- Enbrel est aussi d'usage autorisé dans les indications que voici : la polyarthrite juvénile idiopathique évolutive modérée ou grave, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte et le psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez l'adulte. Brenzys n'est pas d'usage autorisé dans ces indications pour le moment, mais il est toujours possible qu'il soit utilisé hors indication. L'Agence européenne des médicaments et la Therapeutic Goods Administration en Australie ont autorisé la commercialisation de Brenzys dans le traitement de la PR, de la SA, du rhumatisme psoriasique et de psoriasis en plaques.
- Les critères de remboursement d'Enbrel varient selon les régimes d'assurance médicaments publics au Canada. Les économies escomptées à l'usage de Brenzys de préférence à Enbrel seront au rendez-vous pour autant que les critères de remboursement de Brenzys soient les mêmes que ceux en vigueur pour Enbrel.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences : Trois membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.