

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen

ÉTANERCEPT (ERELZI)

(Sandoz Canada)

Indication :

- Le traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la maladie, induire une réponse clinique marquée, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Erelzi peut être prescrit en association avec le méthotrexate (MTX) ou utilisé seul.
- La réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI) chez l'enfant ou l'adolescent âgé de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu suffisamment à un ou des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM).
- La réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante (SA).

Gamme de services : Programme commun d'évaluation des médicaments

Version : Finale

Date de publication : Aout 2017

Longueur du rapport : 6 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 d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, 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, des territoires ou de fournisseurs d'information.

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.

Médicament	Étanercept (Erelzi)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la maladie, induire une réponse clinique marquée, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Erelzi peut être prescrit avec le méthotrexate (MTX) ou être utilisé seul. La réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI) chez l'enfant ou l'adolescent âgé de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu suffisamment à un ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). La réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante (SA).
Demande d'inscription à la liste des médicaments	Inscrire selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à Enbrel, conformément aux indications d'Erelzi autorisées par Santé Canada, pour des patients jamais traités ou déjà traités par Enbrel.
Forme pharmaceutique	Solution stérile pour injection en seringues préremplies à 50 mg/ml (deux préparations offertes : 25 mg/0,5 ml et 50 mg/1,0 ml) Solution stérile pour injection en auto-injecteurs préremplis à 50 mg/ml
Date de l'avis de conformité	Le 6 avril 2017
Fabricant	Sandoz Canada

Sommaire

Méthode d'examen

Dans son examen d'Erelzi (étanercept biosimilaire), 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 validé l'information présentée par le fabricant au sujet du produit (partie 1), de l'indication à l'étude (partie 2), de la justification des critères de remboursement demandés (partie 3), de la biosimilarité (partie 4), de l'extrapolation d'indications (partie 6) et du coût comparatif du nouveau produit (partie 7). De plus, les examinateurs ont procédé à l'évaluation critique des preuves cliniques (partie 5) et à une comparaison de coûts (partie 7).

Information sur le produit

Erelzi (GP2015) est un médicament biosimilaire dont le produit de référence est Enbrel; Santé Canada lui a délivré un avis de conformité dans les indications que voici

- le traitement des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte;
- la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante (SA);

- la réduction des signes et des symptômes des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI) chez l'enfant ou l'adolescent âgé de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu à un ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

Enbrel, le produit de référence, est indiqué également dans le traitement du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques; toutefois, le fabricant demande le remboursement de son médicament seulement dans le traitement de la PR, de la SA et de la PJI, les trois indications pour lesquelles Santé Canada en a autorisé l'usage. Le fabricant demande que le remboursement d'Erelzi soit soumis aux mêmes modalités que celles qui s'appliquent à Enbrel. Les critères de remboursement demandés tels qu'ils sont formulés par le fabricant figurent à la partie **Error! Reference source not found.**

Preuves cliniques

Le fabricant a présenté un essai clinique de phase III, randomisé et comparatif, conçu pour évaluer l'équivalence d'Erelzi et d'Enbrel, comportant une période de traitement où des patients sont soumis en alternance au traitement par Erelzi et par Enbrel (trois passages de l'un à l'autre) et une période de prolongation, et dont les participants sont des personnes atteintes de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave (étude EGALITY) et un essai clinique de phase I examinant la pharmacocinétique du médicament chez des hommes en bonne santé (étude GP15-104).

L'étude EGALITY est un essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, de 52 semaines, qui se déroule en Bulgarie, en République tchèque, en Estonie, en Allemagne, en Hongrie, en Pologne, en Roumanie, en Russie, en Slovaquie, en Afrique du Sud, en Ukraine et au Royaume-Uni, et qui évalue l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'Erelzi (étanercept biosimilaire) comparativement à Enbrel (produit de référence) dans le traitement de formes modérées ou graves de psoriasis en plaques chronique. L'étude EGALITY comprend quatre périodes : la sélection, la phase de traitement (PT) 1 (semaines 0 à 12), la PT 2 (semaines 13 à 30) et la phase de prolongation (semaines 31 à 52). À la PT 1, les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1 dans les groupes d'Erelzi et d'Enbrel en autoadministration par injection sous-cutanée à raison de 50 mg deux fois par semaine. Les patients qui manifestent minimalement une amélioration de 50 % selon le Psoriasis Area and Severity Index (réponse PASI 50) la semaine 12 poursuivent à la PT 2; ils sont à nouveau répartis de manière aléatoire au même traitement ou au traitement par GP2015 (Erelzi) ou Enbrel en alternance durant des périodes de six semaines consécutives, c'est-à-dire qu'ils passent à l'autre traitement après la semaine 12, qu'ils reprennent le traitement original après la semaine 18, puis qu'ils changent encore de traitement après la semaine 24. Au terme de la PT 2, les patients poursuivent le dernier traitement de la PT 2 pendant 22 autres semaines à la phase de prolongation. L'amélioration de 75 % par rapport au début de l'étude conformément à l'indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75) la semaine 12 est le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique, résultat qui détermine l'équivalence thérapeutique entre Erelzi 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 -18 % à 18 %. L'étude évalue également d'autres paramètres d'efficacité, d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité. Les résultats quant au principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit la réponse PASI 75 (proportion de patients jouissant d'une amélioration minimale de 75 % selon l'indice PASI) la semaine 12, sont du même ordre pour Erelzi et Enbrel dans l'ensemble d'analyse prévu au protocole (73,4 % versus 75,7 %) et l'ensemble d'analyse intégral (70,4 % versus 71,6 %). Les IC à 95 % des différences ajustées entre les groupes sont contenus dans la marge d'équivalence de ± 18 % déterminée au préalable tant dans l'ensemble d'analyse prévu au protocole (-9,85 % à 5,30 %) que dans l'ensemble d'analyse intégral (-8,77 % à 6,45 %). Pour ce qui est des autres paramètres d'efficacité, d'innocuité et de pharmacocinétique, les deux médicaments sont comparables, sauf pour les réactions au site d'injection qui sont moins nombreuses avec Erelzi qu'avec Enbrel, et il en va de même sur le plan de l'immunogénicité examinée sous l'angle de la formation d'anticorps dirigés contre le médicament.

L'étude GP15-104 unicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en chassé-croisé avec inversion de traitement compare Erelzi et Enbrel à raison d'une seule dose de 50 mg en injection sous-cutanée sur les plans de la pharmacocinétique, de l'innocuité et de l'immunogénicité chez des hommes en bonne santé. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes d'Erelzi et d'Enbrel produit en Europe (Enbrel/EU). L'étude prévoit une période d'élimination de 35 jours entre le croisement. Après cette période, les patients passent à l'autre médicament toujours en une seule dose de 50 mg en injection sous-cutanée. Les principaux paramètres d'intérêt pour ce qui est de la

pharmacocinétique sont la concentration sérique maximale (C_{max}), la surface sous la courbe (SSC) de la concentration en fonction du temps extrapolée à l'infini (SSC_{0-inf}) et la SSC de la concentration en fonction du temps du moment de l'injection à la dernière concentration mesurable ($SSC_{0-dernière}$); la bioéquivalence pharmacocinétique entre Erelzi et Enbrel est établie si l'IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques est entièrement contenu dans la marge d'équivalence allant de 0,80 à 1,25. L'étude évalue également d'autres paramètres d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité. L'étude démontre que le profil pharmacocinétique d'Erelzi et d'Enbrel/EU est comparable.

À la PT 2 de l'étude EGALITY, les patients répartis de manière aléatoire dans les groupes d'alternance de traitement passent à l'autre traitement dans les semaines 12 à 18, reprennent le traitement original dans les semaines 18 à 24, puis changent encore de traitement pour la période allant de la semaine 24 à la semaine 52. Le taux de réponse PASI 75 dans la période de la semaine 18 à la semaine 52 est semblable dans les quatre groupes (Erelzi seulement, Enbrel seulement, Erelzi à Enbrel et Enbrel à Erelzi à Enbrel à Erelzi); mais, il n'y a pas de comparaison statistique entre ces résultats. C'est pourquoi ils sont considérés comme étant de nature descriptive et exploratoire et offrent peu de preuves permettant de se prononcer sur le caractère approprié du passage du produit de référence au biosimilaire. De plus, il n'y a pas de période d'élimination avant le passage d'un médicament à l'autre dans le groupe de l'alternance des traitements; on ne sait donc pas si l'effet thérapeutique est dû à l'un ou à l'autre des traitements. Les patients qui, à la PT 2, passent d'un médicament à l'autre sont exposés, au moment du passage de l'un à l'autre, aux deux médicaments, car les demi-vies se chevauchent, ce qui a permis la caractérisation de l'innocuité et de l'immunogénicité du traitement par les deux médicaments; l'innocuité et l'immunogénicité sont comparables dans ces groupes d'intervention. Aussi, d'autres données sur l'innocuité comparative d'Erelzi et d'Enbrel proviennent des patients qui ont pris le médicament assigné tout au long de la PT 2, et encore là, leur profil d'innocuité et d'immunogénicité est comparable : le nombre de patients subissant à tout le moins un incident indésirable apparu au traitement jusqu'à la semaine 52 est de 98 (59,8 %) dans le groupe de traitement par Erelzi seulement, de 98 (57,3 %) dans le groupe de traitement par Enbrel seulement et respectivement de 61 (61,0 %) et de 57 (59,4 %) dans les groupes qui passent à Erelzi ou à Enbrel. L'incidence des événements indésirables graves, des abandons pour cause d'effets indésirables et des événements indésirables liés au traitement est du même ordre dans les deux groupes d'alternance de traitement et les deux groupes qui poursuivent le traitement initial. Par contre, les incidents indésirables d'intérêt particulier sont plus fréquents dans les groupes d'Erelzi (traitement initial et subséquent et passage à Erelzi) (11,0 % pour les deux) que dans les groupes d'Enbrel (traitement initial et subséquent et passage à Enbrel) (respectivement 4,7 % et 5,2 %). Enfin, l'échantillon est de taille trop petite pour que l'étude puisse détecter les incidents indésirables rares, mais graves de l'éta nercept, comme la pancytopenie et les tumeurs malignes.

Les données provenant de l'étude EGALITY appuient la conclusion voulant qu'Erelzi et Enbrel soient équivalents sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement du psoriasis en plaques. Les données issues de l'étude GP15-104 appuient la conclusion selon laquelle Erelzi et Enbrel sont comparables du point de vue de la pharmacocinétique. La validité externe des résultats est limitée par le fait que les études se sont déroulées ailleurs qu'en Amérique du Nord et par l'absence de diversité raciale dans la population à l'étude.

L'Agence européenne des médicaments et la Food and Drug Administration aux États-Unis ont autorisé la commercialisation d'Erelzi non seulement dans le traitement de la PR, de la PJI et de la SA, mais également dans le traitement du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques, sur la foi de la similarité d'Erelzi et d'Enbrel.

Extrapolation

Les résultats d'un essai clinique comparatif randomisé de phase III illustrent la similarité d'Erelzi et d'Enbrel des points de vue de l'efficacité clinique, de l'immunogénicité et de l'innocuité; les résultats de la PT 2 et de la période de prolongation démontrent la constance de l'efficacité comparable d'Erelzi. Une étude de phase I à répartition aléatoire, à double insu et en chassé-croisé avec inversion de traitement auprès de volontaires bien portants appuient l'équivalence des deux médicaments sous l'angle pharmacocinétique. En vertu de quoi, il appert raisonnable d'extrapoler les résultats en matière d'innocuité et d'efficacité de l'étude du médicament dans le traitement du psoriasis en plaques au traitement de la PR, de la SA et de la PJI; notons cependant qu'il n'y a pas de données probantes cliniques en ce moment au sujet d'Erelzi dans ces indications.

Place du médicament dans le traitement

Le clinicien expert précise que l'éтанercept de référence (Enbrel) est d'usage répandu dans le traitement de la PR, de la PJI, de la SA, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques, et ce, depuis plus de 10 ans. L'éтанercept est l'un des médicaments biologiques les plus fréquemment prescrits pour traiter ces maladies. En général, l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) est prescrit après l'échec de deux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la SA et après l'échec d'un ARMM seul ou associé à un autre médicament dans le traitement de la PR ou de la PJI. L'éтанercept a l'avantage d'être l'anti-TNF en injection sous-cutanée dont on examine l'innocuité et l'efficacité depuis le plus longtemps. Il peut être utilisé avec ou sans le méthotrexate, qui est souvent mal toléré.