

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(FINALE)

Étanercept (Erelzi — Sandoz Canada)

Indications : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite juvénile idiopathique

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser Erelzi (étanercept biosimilaire) dans les indications autorisées par Santé Canada, soit le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI) et de la spondylarthrite ankylosante (SA), sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère :

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

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à Enbrel.
- Le traitement par Erelzi devrait être notablement plus économique que le traitement par les préparations d'étanercept existantes pour les régimes publics d'assurance médicaments.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Juillet 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 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*.

ÉTANERCEPT (ERELZI — SANDOZ CANADA)

Indications : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite juvénile idiopathique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser Erelzi (étanercept biosimilaire) dans les indications autorisées par Santé Canada, soit le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PA), de la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI) et de la spondylarthrite ankylosante (SA), sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère :

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

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à Enbrel.
- Le traitement par Erelzi devrait être remarquablement plus économique que le traitement par les préparations d'étanercept existantes pour les régimes publics d'assurance médicaments.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de phase I dont les participants sont des hommes bien portants (étude GP15-104; N = 54) et un essai clinique de phase III dont les participants sont des personnes atteintes de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave (étude EGALITY; N = 531) démontrent la similarité d'Erelzi et du produit de référence (Enbrel) sur les plans de la pharmacocinétique, de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité.
2. L'extrapolation des données sur le psoriasis en plaques à la PR, à la PJI et à la SA se justifie par le mode d'action identique dans toutes ces indications.
3. Au prix indiqué de 304,49 \$ la seringue ou l'auto-injecteur prérempli à 50 mg/ml, Erelzi est moins cher à utiliser qu'Enbrel (405,99 \$ la seringue ou l'auto-injecteur prérempli à 50 mg/ml) dans les indications autorisées par Santé Canada, soit le traitement de la PR, de la PJI et de la SA. Erelzi est sensiblement au même prix que Brenzys (305 \$ la seringue ou l'auto-injecteur prérempli à 50 mg/ml), le premier étanercept biosimilaire d'usage autorisé par Santé Canada.

À souligner :

Les résultats de la période de traitement en chassé-croisé de 18 semaines et ceux de la phase de prolongation de 22 semaines de l'étude EGALITY laissent entrevoir que l'on peut passer d'Enbrel à Erelzi ou l'inverse en toute sécurité sans perte d'efficacité.

Contexte :

Erelzi est un biosimilaire d'étanercept dont le produit de référence est Enbrel. Santé Canada en a autorisé l'usage dans les indications que voici :

- Le traitement des poussées évolutives des formes modérées et graves de la PR chez l'adulte. Le traitement est efficace pour réduire les signes et les symptômes de la PR, induire une réponse clinique importante, inhiber la détérioration structurale et améliorer la capacité physique. Le traitement par Erelzi peut être instauré en association avec le méthotrexate (MTX) ou être utilisé seul.
- Atténuer les signes et les symptômes des poussées évolutives des formes modérées et graves de 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.
- Réduire les signes et les symptômes des poussées évolutives de la SA.

Contrairement à Enbrel, Erelzi n'est pas d'usage autorisé au Canada dans le traitement du rhumatisme psoriasique ou du psoriasis en plaques. Le fabricant n'a pas demandé l'autorisation de commercialiser son médicament dans ces deux indications.

Erelzi est le deuxième étanercept biosimilaire dont la commercialisation est autorisée par Santé Canada. Brenzys a été le premier; le CCEM a recommandé (le 25 octobre 2016) son remboursement dans les indications autorisées par Santé Canada, soit le traitement de la PR et de la SA, sous réserve du critère et des conditions énumérés ci-dessous :

Critère :

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

Conditions :

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

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 d'Erelzi, 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 :

- Des options thérapeutiques sont nécessaires pour les patients aux prises avec la PR, la PJI ou la SA, notamment parce que des traitements efficaces pendant un temps, dont des biomédicaments, perdent de leur efficacité.
- De nombreux patients ne savent pas bien encore ce qu'est un biosimilaire. Certains pensent que le biosimilaire peut être plus efficace que le produit de référence, d'autres s'attendent à ce qu'il soit aussi efficace, alors qu'il y en a pour penser qu'il est moins efficace et moins sûr que le produit de référence.
- Pour certains patients, l'arrivée d'Erelzi aura l'avantage d'améliorer l'accès aux médicaments et de réduire l'incidence budgétaire pour les régimes publics d'assurance médicaments.
- Les patients se disent préoccupés au sujet :
 - 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 biosimilaires en offriront et si les fabricants des produits de référence continueront d'offrir les leurs.
 - Du passage du produit de référence au biosimilaire sans leur consentement. Tous les groupes de défense des intérêts de patients s'opposent au passage de l'un à l'autre sans le consentement du patient.
 - De la surveillance de l'innocuité et de l'efficacité des biosimilaires. Les groupes de défense des patients insistent sur la nécessité d'une surveillance étroite et prolongée de tous les biosimilaires.

Essais cliniques

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

L'étude EGALITY (N = 531) est un essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, de 52 semaines, qui se déroule dans des pays d'Europe de l'Est et d'Europe centrale, en Afrique du Sud 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 du psoriasis en plaques chronique. 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 EGALITY comporte 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 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 durant des périodes de six semaines consécutives, c'est-à-dire qu'ils passent à l'autre traitement après la semaine 12 et 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'étude GP15-104 (N = 54) unicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en chassé-croisé avec inversion de traitement compare Erelzi et Enbrel 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 à raison d'une seule dose de 50 mg en injection sous-cutanée. 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, du moment de l'injection à la dernière concentration mesurable ($SSC_{0-dernière}$) et la SSC de la concentration en fonction du temps extrapolée à l'infini (SSC_{0-inf}); 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 80 % à 125 %.

Paramètres d'intérêt

Le CCEM a examiné les paramètres que voici :

- La proportion de patients manifestant une réponse PASI 75.
- La proportion de patients manifestant une réponse PASI 50.
- La qualité de vie liée à la santé et des aspects fonctionnels (p. ex., l'indice Dermatology Life Quality Index).
- L'immunogénicité, les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.
- Les principaux paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , $SSC_{0-dernière}$ et SSC_{0-inf}).

Efficacité

Étude EGALITY (phase de traitement 1)

La proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 la semaine 12 est sensiblement du même ordre dans les groupes d'Erelzi (73,4 %) et d'Enbrel (75,7 %). La différence de proportion entre les deux groupes est de -2,3 % (IC à 95 % de -9,85 % à 5,30 %) dans l'analyse selon le respect du protocole et de -1,2 % (IC à 95 % de -8,77 % à 6,45 %) dans l'ensemble d'analyse intégral. Les IC à 95 % des différences entre les groupes sont contenus dans la marge d'équivalence de ± 18 % déterminée au préalable tant dans l'ensemble d'analyse intégral et les analyses prévues au protocole.

Étude GP15-104

Pour ce qui est des principaux paramètres pharmacocinétiques que sont la C_{max} , la $SSC_{0-dernière}$ et la SSC_{0-inf} , les IC à 90 % des rapports des moyennes géométriques sont dans l'écart de bioéquivalence établi allant de 80 % à 125 %.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Étude EGALITY (jusqu'à la semaine 52 de traitement)

Le nombre de patients subissant un incident indésirable à tout le moins 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.

La fréquence des incidents indésirables graves et des abandons pour cause d'effets indésirables est en général du même ordre dans les deux groupes d'alternance de traitement et les deux groupes qui poursuivent le traitement initial.

Les incidents indésirables d'intérêt particulier sont plus fréquents dans les groupes d'Erelzi (traitement initial et subséquent et passage à Erelzi) (11,0 %) que dans les groupes d'Enbrel (traitement initial et subséquent et passage à Enbrel) (respectivement 4,7 % et 5,2 %). Les incidents indésirables d'intérêt particulier les plus courants dans le groupe au traitement initial et subséquent par Erelzi sont l'herpès, la teigne et la neutropénie; l'on dénombre deux cas (1,2 %) de chacun.

Extrapolation

Santé Canada a donné son aval à l'extrapolation des données de l'étude du fabricant sur le médicament dans le traitement du psoriasis en plaques (EGALITY) au traitement de la PR, de la SA et de la PJI. Le ministère autorise l'usage d'Erelzi dans ces indications sur la foi de l'ensemble des données scientifiques appuyant la biosimilarité d'Erelzi et d'Enbrel et du mode d'action identique dans toutes les indications d'Enbrel.

Coût et rapport coût/efficacité

Le fabricant a soumis une comparaison de coûts entre l'étaanercept biosimilaire (Erelzi) et le produit de référence (Enbrel) dans les indications autorisées par Santé Canada. Le PCEM l'a validé, Erelzi, au prix indiqué par le fabricant de 304,49 \$ la seringue préremplie à 50 mg/ml, revient 25 % moins cher (101,50 \$ de moins par seringue préremplie à 50 mg/ml) que le produit de référence (Enbrel) selon le prix de celui-ci figurant sur la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario (405,99 \$ la seringue préremplie à 50 mg/ml). Le PCEM a examiné par le passé un autre étaanercept biosimilaire, Brenzys, dont le prix (305 \$ la seringue préremplie à 50 mg/ml) est sensiblement le même que celui d'Erelzi.

Le PCEM souligne les aspects suivants à prendre en considération :

- Dans sa comparaison de coûts, le fabricant n'a pas pris en compte l'autre étaanercept biosimilaire présent sur le marché (Brenzys) en tant que comparateur pertinent.
- Enbrel est aussi d'usage autorisé dans les indications que voici : le rhumatisme psoriasique chez l'adulte et le psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez l'adulte. Erelzi n'est pas d'usage autorisé dans ces indications pour le moment, mais il est toujours possible qu'il soit utilisé hors indication.
- Les critères de remboursement d'Enbrel varient selon les régimes publics d'assurance médicaments au Canada. Les économies escomptées à l'usage d'Erelzi de préférence à Enbrel seront au rendez-vous pour autant que les critères de remboursement d'Erelzi 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 juin 2017

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun