



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Octobre 2016

Médicament	étanercept (Brenzys)
Indication	<ul style="list-style-type: none">• Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée ou grave chez l'adulte.• La réduction des signes et des symptômes de la spondylarthrite ankylosante (SA).
Demande d'inscription	
Forme pharmaceutique	Seringue ou stylo injecteur prérempli à 50 mg/ml dans 0,98 ml, prévu pour injection sous-cutanée
Date de l'avis de conformité	Le 31 août 2016
Fabricant(s)	Samsung Bioepis; distribué par Merck Canada

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.

SOMMAIRE

Méthode d'examen

Dans son examen de Brenzys (produit biologique ultérieur [PBU] d'étanercept), le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a adopté la méthode précisée dans sa procédure d'examen des produits biologiques ultérieurs établie en mars 2014 (*Common Drug Review Procedure and Submission Guidelines for Subsequent Entry Biologics*). L'équipe d'examineurs 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 par le fabricant (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

Santé Canada a délivré un avis de conformité à Brenzys, produit biologique ultérieur d'étanercept dont le médicament de référence est Enbrel, dans les indications que voici :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez l'adulte;
- la réduction des signes et des symptômes de la spondylarthrite ankylosante (SA).

Le produit de référence, Enbrel, est indiqué également dans le traitement du rhumatisme psoriasique, de la polyarthrite juvénile et du psoriasis en plaques; cependant, le fabricant demande le remboursement de Brenzys dans les seules indications de la PR et de la SA, soit les deux indications dont il est question dans l'avis de conformité délivré par Santé Canada.

Preuves cliniques

À l'appui de sa demande, le fabricant a présenté un essai clinique de phase 3, comparatif et randomisé, évaluant l'équivalence, ainsi que sa phase de prolongation, dont les participants sont des personnes atteintes de PR (SB4-G31-RA), et une étude de pharmacocinétique de phase 1 dont les participants sont des volontaires bien portants (étude SB4-G11-NHV).

L'étude SB4-G31-RA est un essai clinique multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles de 52 semaines, 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 méthotrexate. 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 %. L'étude examine également d'autres paramètres d'efficacité, d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité. Les résultats quant à la réponse ACR20 la semaine 24 sont semblables pour Brenzys et Enbrel dans l'analyse selon le respect du protocole (78,1 % contre 80,5 %) et dans l'ensemble d'analyse intégral (73,6 % contre 71,1 %). Les IC à 95 % des différences ajustées entre les groupes sont dans l'écart d'équivalence déterminé au préalable de $\pm 15\%$ tant dans l'analyse selon le respect du protocole (-9,54 % à 4,80 %) que dans l'ensemble d'analyse intégral (-5,50 % à 8,82 %). De plus, tous les autres résultats ayant trait à l'efficacité, à

l'innocuité et à la pharmacocinétique sont du même ordre pour les deux médicaments, à l'exception des réactions au point d'injection, moindres dans le groupe de Brenzys, et de l'immunogénicité (formation d'anticorps dirigés contre le médicament), statistiquement moindre avec Brenzys qu'avec Enbrel (0,7 % contre 13,1 % la semaine 24; $P < 0,001$).

L'étude SB4-G11-NHV 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'éta nercept (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 %. L'étude examine également d'autres paramètres d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité. Elle démontre l'équivalence pharmacocinétique entre Brenzys et Enbrel UE dans la partie A, entre Brenzys et Enbrel É.-U. dans la partie B et entre Enbrel UE et Enbrel É.U. dans la partie C.

L'étude SB4-G31-RA se poursuit durant 48 semaines supplémentaires (100 semaines au total) dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme à un seul groupe. Les participants sont des patients qui continuent le traitement par Brenzys et des patients qui passent d'Enbrel à Brenzys. Les résultats quant à l'efficacité, à l'innocuité et à l'immunogénicité se maintiennent tout au long de l'étude qui compte 245 patients (41,1 %) du groupe original de 596 patients.

Les deux études sont en général rigoureuses tant en ce qui a trait au devis qu'au déroulement, sans biais importants. Les données provenant de l'étude SB4-G31-RA soutiennent la conclusion voulant que Brenzys et Enbrel soient semblables des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de la PR. Les données issues de l'étude SB4-G11-NHV appuient la conclusion voulant que Brenzys et Enbrel soient semblables du point de vue de la pharmacocinétique. La validité externe des résultats est limitée par le fait que les études ne comptent pas de participants d'Amérique du Nord et par l'absence de diversité raciale de la population étudiée.

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 du psoriasis en plaques sur la foi de la similarité de Brenzys et d'Enbrel.

Extrapolation

Les résultats d'un essai clinique de phase 3, comparatif et randomisé, indiquent l'équivalence entre Brenzys et Enbrel quant à l'efficacité clinique, la pharmacocinétique, l'immunogénicité et l'innocuité; la phase de prolongation démontre la persistance des résultats au sujet de Brenzys. En outre, un essai clinique de phase 1 mené auprès de volontaires en bonne santé confirme la similarité pharmacocinétique des deux médicaments. De plus, l'usage de l'éta nercept dans le traitement de la SA est très répandu. L'étiologie semblable et le rôle du facteur de nécrose tumorale (TNF) dans les deux maladies justifient l'extrapolation des résultats dans la PR à la SA.

Place du médicament dans le traitement¹

L'étanercept de référence (Enbrel) est d'usage répandu dans le traitement de la PR, du rhumatisme psoriasique et de la SA depuis plus de 10 ans. Selon le clinicien expert consulté pour les besoins de la présente revue systématique, les anti-TNF sont les biomédicaments de première intention dans ces trois indications et l'étanercept est l'un des plus fréquemment prescrits. En règle générale, on a recours à un anti-TNF dans le traitement de la SA après l'échec de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, et dans le traitement de la PR après l'échec d'un antirhumatismal modificateur de la maladie (en monothérapie ou dans un traitement combiné). L'étanercept a l'avantage d'être l'anti-TNF en injection sous-cutanée le plus longtemps observé sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. Il peut être utilisé avec ou sans le méthotrexate, lequel est souvent mal toléré.

Le clinicien expert consulté estime que le PBU d'étanercept serait un choix approprié dans les deux indications à l'étude, la PR et la SA, chez le patient jamais traité encore par un biomédicament ou chez le patient traité par un biomédicament à qui l'on prescrirait le produit de référence, Enbrel. Pour l'instant, les preuves appuyant le passage du produit de référence (Enbrel) au PBU d'étanercept sont limitées.

Comparaison de coûts

Brenzys, au prix de 305 \$ la seringue ou le stylo injecteur prérempli 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 \$ la seringue ou le stylo injecteur à 50 mg/ml).

Conclusion

Somme toute, le fabricant a transmis des données suffisantes, provenant d'un essai clinique d'équivalence de phase 3 et d'un essai clinique de phase 1, pour démontrer la similarité du PBU Brenzys et du produit de référence, Enbrel, quant à l'efficacité sous les aspects des principaux résultats d'intérêt et de résultats d'intérêt secondaire et à l'innocuité. L'extrapolation des preuves d'équivalence des deux médicaments dans le traitement de la PR au traitement de la SA apparaît raisonnable. Pour l'instant, peu de preuves appuient le passage du produit de référence, Enbrel, au PBU d'étanercept Brenzys.

¹Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique a rédigé cette partie.