

BRENZYS^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante

AVRIL 2017

Marque de commerce : Brenzys

Dénomination commune : Étanercept

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 50 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Brenzys^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,20 du score au HAQ;
- un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :
 - Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
 - ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
 - ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données pour un maximum de 50 mg par semaine.

Évaluation

AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Brenzys^{MC} est un médicament biosimilaire, c'est-à-dire un médicament biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un médicament biologique de référence. La mise en marché d'un médicament biosimilaire vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que pour le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

Les médicaments biosimilaires sont fabriqués à partir de cellules ou d'organismes vivants. La structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée que celle des médicaments

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

génériques. Leur processus d'approbation par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux médicaments biosimilaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un médicament biosimilaire (*Lignes directrices : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires*, Santé Canada 2016). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un médicament biosimilaire repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice de caractérisation qui englobe la comparaison des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immuno-chimiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, des données comparatives non cliniques et cliniques entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence sont analysées pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Ces données peuvent être moindres que celles exigées pour les médicaments d'origine. En effet, un promoteur de médicament biosimilaire peut obtenir une autorisation pour toutes les indications détenues par le médicament biologique de référence commercialisé au Canada sans que des études cliniques soient menées pour chacune de ces indications. Dans ces cas, l'autorisation est fondée sur un argumentaire scientifique qui tient compte notamment des modes d'action, des mécanismes physiopathologiques des maladies ou des conditions en question, du profil d'innocuité, de la posologie préconisée et des expériences cliniques liées au médicament biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada pourrait exiger un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les médicaments biosimilaires, afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription des médicaments biosimilaires en tenant compte de ces éléments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Brenzys^{MC} est un médicament biosimilaire de l'étanercept, dont le produit de référence est Enbrel^{MC}. L'étanercept est un immunomodulateur qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), une cytokine pro-inflammatoire. Brenzys^{MC} est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez les adultes. Enbrel^{MC} est inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont celles pour lesquelles Brenzys^{MC} est indiqué, de même que pour l'arthrite juvénile idiopathique, l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques. Il s'agit de la première évaluation de Brenzys^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Brenzys^{MC}, l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants :

- les données de caractérisation qui soutiennent la biosimilarité de Brenzys^{MC} avec son produit de référence (données non publiées et Cho 2016);
- les données cliniques comparatives, soit l'étude de pharmacocinétique de Lee (2016) et l'essai clinique chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (Emery 2017, Vencovský 2015);
- les fondements scientifiques qui appuient l'indication de la spondylite ankylosante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'évaluation de ces éléments a pour objectif de confirmer que Brenzys^{MC} présente des bénéfices cliniques et un profil d'innocuité similaires à Enbrel^{MC} comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante.

Par ailleurs, l'INESSS a procédé à une recension des écrits afin d'évaluer les données recueillies dans un contexte de vie réelle sur l'utilisation du biosimilaire de l'étanercept chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Enbrel^{MC}.

Données de caractérisation

Les données de caractérisation non publiées évaluées par Santé Canada, de même que celles décrites dans la publication de Cho, ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre le médicament biosimilaire de l'étanercept et son produit de référence. Ces données incluent la caractérisation de la structure moléculaire, les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique des deux produits. Certaines différences ont été observées entre eux-ci. Toutefois, les analyses approfondies ont démontré qu'elles n'influencent pas l'activité biologique du médicament biosimilaire. Il est donc attendu que ces variations n'aient pas de répercussions cliniques significatives. L'exercice de caractérisation effectué est rigoureux, conforme aux normes établies et soutient de façon satisfaisante la biosimilarité de Brenzys^{MC} avec Enbrel^{MC}, comme établi par Santé Canada.

Données cliniques comparatives

Étude de pharmacocinétique

L'essai de Lee est une étude d'équivalence en chassé-croisé de phase I, à répartition aléatoire et à simple insu, effectuée chez 138 adultes sains de sexe masculin. Il a pour but de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques entre Brenzys^{MC} et les formulations d'Enbrel^{MC} approuvées en Europe (EU) et aux États-Unis (É.-U.) ainsi qu'entre ces deux formulations du produit de référence. Notons que la formulation d'Enbrel^{MC} É.-U. est la même que celle commercialisée au Canada. L'innocuité et l'immunogénicité des produits ont également été évaluées. Il s'agit donc d'un essai en chassé-croisé à trois périodes dans lequel les sujets sains ont reçu Brenzys^{MC}, Enbrel^{MC} EU et Enbrel^{MC} É.-U. subséquentement à raison d'une dose unique de 50 mg d'étanercept par voie sous-cutanée.

Les résultats obtenus permettent de conclure à une similarité pharmacocinétique entre les produits, en fonction des critères définis par Santé Canada. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de la surface sous la courbe (SSC) et de la concentration maximale (C_{max}) des formulations d'étanercept sont compris entre 80 % et 125 %. En ce qui concerne l'innocuité, le profil d'effets indésirables est comparable entre les traitements. Les résultats montrent que la survenue d'anticorps positifs pour l'étanercept est moins élevée sous Brenzys^{MC} (0,0 %) comparativement au produit de référence (15,6 % avec Enbrel^{MC} EU, $p = 0,006$; 22,7 % avec Enbrel^{MC} É.-U., $p < 0,001$).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le devis et le nombre de sujets inclus sont adéquats. L'étendue des temps de prélèvement jusqu'à 480 heures est appropriée en raison de la longue demi-vie de l'étanercept. La durée de sevrage de 7 jours entre les deux périodes aurait toutefois pu être prolongée afin de s'assurer que les sujets ne présentent pas d'étanercept résiduel provenant de la période précédente. Cependant, les sujets qui avaient une concentration pré-dose trop élevée avant le début de la deuxième période ($n = 4$) ont été retirés de l'analyse pharmacocinétique, sans que la puissance de l'étude en soit affectée. La

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentement, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

prudence est de mise dans l'interprétation des résultats d'immunogénicité. En effet, cette étude de phase I ne permet pas d'évaluer adéquatement le potentiel immunogène de Brenzys^{MC}, ni de le comparer avec celui d'Enbrel^{MC} puisque les résultats sont issus de l'administration d'une dose unique chez un nombre limité de sujets sains.

Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde

La publication d'Emery (2017) rapporte les résultats à 24 semaines d'une étude d'équivalence de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Brenzys^{MC} à celles d'Enbrel^{MC}, tous deux associés au méthotrexate (MTX). Elle inclut 596 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave depuis au moins 6 mois, mais moins de 15 ans. Les patients inclus ont eu une réponse inadéquate lors d'un traitement avec le MTX et devaient ne jamais avoir reçu de traitement biologique. Le biosimilaire de l'étanercept ou Enbrel^{MC} ont été administrés par injection sous-cutanée à raison d'une dose de 50 mg une fois par semaine. Le paramètre d'évaluation principal est l'amélioration de la maladie d'au moins 20 % selon la réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à 24 semaines. Il est convenu que l'équivalence entre les traitements est démontrée si les limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes se situent entre -15 % et 15 % pour l'ACR20. Les principaux résultats, obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Emery (2017)

Paramètre d'efficacité^a à 24 semaines	Brenzys^{MC} (n = 299)	Enbrel^{MC} (n = 297)	Différence^b (%) (IC95 %)
ACR20 ^c	73,8 %	71,7 %	1,92 (-5,24 à 9,07)
ACR50 ^c	43,0 %	39,1 %	4,02 (-3,74 à 11,78)
ACR70 ^c	23,2 %	19,9 %	3,35 (-3,10 à 9,81)

- a Paramètre évalué selon l'ensemble d'analyse intégrale, c'est-à-dire tous les sujets répartis lors de la visite de répartition aléatoire
b Différence ajustée entre les traitements, exprimée en pourcentage
c Les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 %, 50 % et 70 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les caractéristiques sont comparables entre les groupes : l'âge moyen des patients est de 51,8 ans, ils avaient une maladie active depuis environ 6 ans et près de 85 % d'entre eux sont des femmes. En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, ainsi la validité externe est adéquate.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- La marge d'équivalence retenue apparaît large, cependant les experts sont rassurés par le fait qu'une réévaluation des données avec une marge plus étroite de 10 % ne change pas les conclusions de l'étude.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 24 semaines Brenzys^{MC} présente une efficacité comparable à celle d'Enbrel^{MC} pour traiter les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. Le fait qu'une analyse *per protocole* a confirmé ces résultats est rassurant. Les données à 52 semaines, publiées sous forme d'abrégé (Vencovský), indiquent que les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

proportions de patients obtenant une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 se révèlent également comparables entre les traitements.

Pour ce qui est de l'innocuité, le type et la fréquence des effets indésirables liés au traitement étaient similaires, à l'exception des réactions au site d'injection, dont la survenue était plus faible dans le groupe Brenzys^{MC} (3,7 %) par rapport au produit de référence (17,2 %). L'incidence d'anticorps antimédicament était plus élevée chez les patients recevant Enbrel^{MC} (13,1 %) en comparaison avec Brenzys^{MC} (0,7 %) ($p < 0,001$). La plupart des anticorps étaient généralement transitoires et non neutralisants. En considérant les limites inhérentes à la méthodologie utilisée pour la détection des anticorps antimédicament et les divers facteurs pouvant influencer ces résultats, il serait prématuré de conclure à une immunogénicité moindre avec Brenzys^{MC}. Somme toute, l'INESSS est d'avis que l'innocuité est comparable entre les deux produits.

Spondylite ankylosante

Les arguments scientifiques qui appuient l'autorisation de l'indication pour la spondylite ankylosante ont été revus, les études cliniques de Brenzys^{MC} étant limitées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'élargissement de l'indication est fondé sur la démonstration d'une similarité entre Brenzys^{MC} et Enbrel^{MC} sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité ainsi que sur l'expérience clinique avec le produit de référence. La similarité des physiopathologies a également été prise en compte. L'INESSS a procédé à l'évaluation de ces arguments scientifiques et juge qu'ils sont fondés pour soutenir l'indication pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS juge que la démonstration de la biosimilarité de Brenzys^{MC} avec son produit de référence est satisfaisante. Ce produit a démontré une efficacité similaire et une tolérance comparable à son produit de référence, et n'être pas plus immunogène que ce dernier.

Autres données

Dans les présents travaux, les données disponibles portant sur les sujets qui ont transféré du produit novateur de l'étanercept au biosimilaire ont également été évaluées. Une seule publication, disponible sous forme d'abrégé (Emery 2016), a été répertoriée. Elle rapporte les résultats d'une étude de prolongation de 48 semaines à devis ouvert chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde inclus dans l'étude d'Emery (2017). Les patients qui recevaient préalablement le biosimilaire de l'étanercept ont poursuivi ce traitement (groupe Brenzys^{MC}/Brenzys^{MC}), alors que ceux qui étaient sous Enbrel^{MC} ont été transférés au biosimilaire (groupe Enbrel^{MC}/Brenzys^{MC}). L'étude avait pour but d'évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de Brenzys^{MC} chez les patients qui ont poursuivi ce traitement comparativement à ceux y ayant été transférés. Les résultats obtenus montrent un profil d'innocuité similaire entre les groupes. L'immunogénicité était également comparable, tout comme l'efficacité. L'ACR20 a été atteint par 77,9 % des patients dans le groupe Brenzys^{MC}/Brenzys^{MC} à la semaine 100 comparativement à 79,1 % pour le groupe Enbrel^{MC}/Brenzys^{MC}.

Cette étude ne comporte pas de groupe de patients poursuivant le médicament de référence. L'absence d'un tel groupe ne permet pas d'établir de conclusion sur l'efficacité comparative des deux produits d'étanercept lorsque des patients traités avec le produit novateur prennent désormais le biosimilaire de l'étanercept. Cette étude, de faible niveau de preuve, indique que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

les bénéfices cliniques semblent se maintenir chez les patients à la suite du changement de médicament et il n'y a aucun signal particulier en ce qui a trait à l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse croire que l'effet du biosimilaire de l'éтанercept serait différent de celui du produit novateur lorsqu'il est utilisé chez des patients à la suite d'un traitement avec Enbrel^{MC}.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Brenzys^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante.

Motifs de la position unanime

- L'analyse approfondie des données non cliniques comparatives sur la caractérisation de Brenzys^{MC} par rapport au produit de référence démontre que ces deux produits sont biosimilaires.
- Les propriétés pharmacocinétiques de Brenzys^{MC} sont similaires à celles d'Enbrel^{MC}.
- Les résultats d'une étude comparative de bonne qualité méthodologique démontrent que Brenzys^{MC} a une efficacité similaire à celle d'Enbrel^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le profil d'innocuité du biosimilaire est comparable à celui du produit novateur.
- Les données sur l'immunogénicité confirment que Brenzys^{MC} n'est pas plus immunogène qu'Enbrel^{MC}.
- Les fondements scientifiques qui appuient l'indication pour le traitement de la spondylite ankylosante ont été jugés satisfaisants.
- Les données disponibles portant sur les sujets qui ont transféré du produit novateur de l'éтанercept au biosimilaire n'indiquent pas de signaux particuliers sur le maintien de l'efficacité du traitement et sur l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse croire que les bénéfices cliniques du biosimilaire de l'éтанercept seraient différents de ceux du produit novateur.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue de Brenzys^{MC} (305 \$) est inférieur à celui d'Enbrel^{MC} (359,28 \$). La différence de prix est de 15,1 %.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Brenzys^{MC} à Enbrel^{MC}, tous deux à la teneur de 50 mg. Considérant une hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité, le coût de traitement annuel avec Brenzys^{MC} (■ \$) est moins élevé que le coût de traitement avec Enbrel^{MC} (■ \$). L'INESSS est en accord avec ces constats et juge que Brenzys^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Conséquences sur les composantes du système de santé et de services sociaux

Compte tenu du fait que Brenzys^{MC} et Enbrel^{MC} ont les mêmes dénominations communes, formes et teneurs, l'inscription de Brenzys^{MC} aux listes implique que la méthode du prix le plus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

bas (PPB) pourrait servir à établir le prix payable de l'étanercept. Ainsi, si une personne souhaite recevoir Enbrel^{MC}, dont le prix de vente garanti est supérieur au PPB, elle devra déboursier un excédent d'environ 2 800 \$ annuellement.

Le développement de programmes de soutien aux patients financés par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien de ces programmes privés, qui incluent souvent les services d'infirmières attirées, est étroitement lié à la vente du médicament qui en a motivé la mise en place. Dans l'éventualité où l'un des produits perdait une part de marché significative, l'on craint que les services offerts aux patients diminuent. Par ailleurs, de telles pratiques fidélisent la clientèle à un médicament et rendent plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion de ces programmes est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation des agents biologiques. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Les indications de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante représentent près de ■ % de l'utilisation totale d'Enbrel^{MC} pour le régime public.
- Les parts de marché de Brenzys^{MC} seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription.
- Les parts de marché de Brenzys^{MC} proviendraient de celles ■■■■■■■■■■.
- Brenzys^{MC} sera utilisé chez des patients ■■■■■■■■■■ été traités par des médicaments biologiques et chez des patients dont l'état ■■■■■■■■■■.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Impact budgétaire de l'inscription de Brenzys^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT D'ENBREL^{MC}, SANS APPLICATION DU PRIX LE PLUS BAS, CHEZ LES PERSONNES DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT					
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Nombre d'ordonnances	█	█	█	█
INESSS ^a	RAMQ	5 382 304 \$	11 072 877 \$	17 069 089 \$	35 524 270 \$
	Nombre d'ordonnances	4 132	8 482	13 050	25 664
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	-957 794 \$	-1 970 446 \$	-3 037 486 \$	-5 965 726 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c			-5 657 324 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d			-6 326 544 \$
SCÉNARIO B : APPLICATION DE LA RÈGLE DU PRIX LE PLUS BAS LORS DE L'INSCRIPTION DE BRENZYS^{MC}, SANS MESURE ADMINISTRATIVE					
IMPACT BRUT					
INESSS ^a	RAMQ	28 477 798 \$	30 006 592 \$	31 535 385 \$	90 019 775 \$
	Nombre d'ordonnances	21 863	22 987	24 110	68 960
IMPACT NET					
INESSS ^b	RAMQ	-5 067 694 \$	-5 339 745 \$	-5 611 799 \$	-16 019 238 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c			-15 088 867 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d			-16 939 036 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c L'estimation est basée sur l'hypothèse que les indications de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes et de la spondylite ankylosante représentent 80 % de l'utilisation totale d'Enbrel^{MC}.

d L'estimation est basée sur une augmentation de 7 % du nombre de patients traités.

La Loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été sanctionnée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un médicament concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription, ce qui pourrait être le cas ici avec Brenzys^{MC}.

À cette fin, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Brenzys^{MC} selon deux scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : Mesure administrative qui permet le remboursement d'Enbrel^{MC} chez les personnes qui l'ont reçu avant l'inscription de Brenzys^{MC}. L'administration de ce dernier serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Enbrel^{MC}. Ce scénario correspondrait également à l'application de la Loi 92, laquelle suspendrait la couverture d'Enbrel^{MC} pour tous les nouveaux patients.
- Scénario B : Application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys^{MC}. Les nouveaux utilisateurs d'étanercept prendraient Brenzys^{MC} et ceux déjà traités avec

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Enbrel^{MC} devraient déboursier la différence de coût entre ce dernier et son PBU s'ils souhaitent continuer de le prendre, puisqu'il est supposé que la méthode du PPB s'appliquera à tous.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est sous-estimé. Certains éléments ont été modifiés :

- Le nombre d'ordonnances serait plus important. De fait, selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016, la proportion des ordonnances ayant des indications de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez les adultes serait plutôt de 87 %.
- Pour le scénario A, les parts de marché de Brenzys^{MC} seraient de 19 %, 37 % et 54 % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces pourcentages, supérieurs à ceux estimés par le fabricant, sont extrapolés à partir des données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2011 au 30 juillet 2016, pour les patients n'ayant jamais reçu d'Enbrel^{MC}. Les économies seraient plus importantes.
- Pour le scénario B, l'application de la méthode du PPB à l'ensemble des ordonnances augmente considérablement les économies estimées par le fabricant.

Compte tenu de ces éléments, des économies associées à l'usage de Brenzys^{MC} d'environ 16 M\$ seraient à prévoir pour les 3 premières années avec l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys^{MC}. Dans un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement d'Enbrel^{MC} uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Brenzys^{MC} est considérée, les économies associées à l'usage de Brenzys^{MC} seraient plutôt de 6 M\$ pour 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Brenzys^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez l'adulte.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'évaluation des données de caractérisation et des données cliniques de Brenzys^{MC} par rapport à celles de son produit de référence démontrent que ces produits sont biosimilaires.
- Brenzys^{MC} présente une efficacité similaire, une innocuité comparable et n'est pas plus immunogène que son produit de référence.
- Les arguments scientifiques qui appuient l'autorisation de l'indication pour la spondylite ankylosante sont jugés satisfaisants.
- Le coût de traitement avec Brenzys^{MC} est moins élevé que celui d'Enbrel^{MC}, et ce, pour une efficacité et une innocuité semblables.
- Advenant l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys^{MC}, des économies d'environ 16 M\$ seraient à prévoir pour les 3 premières années.
- Dans un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'Enbrel^{MC} uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Brenzys^{MC} serait considérée, les économies associées à l'usage de Brenzys^{MC} seraient plutôt de 6 M\$ pour 3 ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cho IH, Lee N, Song D, et coll.** Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB4, a biosimilar of etanercept. *MAbs* 2016;8(6):1136-55.
- **Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et coll.** A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):51-57.
- **Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et coll.** Long-term safety and efficacy of SB4 (etanercept biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continuing SB4 and switching from etanercept reference product to SB4. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):236 [abstract THU0150].
- **Lee Y, Shin D, Kim Y, et coll.** A randomised Phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(1):64-73.
- **Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, et coll.** A phase III, randomized, double-blind clinical study comparing SB4, an etanercept biosimilar, with etanercept reference product (Enbrel) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy (52-week results) [abstract 2055]. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl 10):2444-6.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).