

ERELZI^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante et arthrite idiopathique juvénile

FÉVRIER 2018

Marques de commerce : Erelzi et Erelzi SensoReady Pen

Dénomination commune : Étanercept

Fabricant : Sandoz

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 Erelzi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'arthrite idiopathique juvénile. Les indications reconnues pour le paiement seraient les suivantes.

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 :

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 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;
 - 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.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire ou systémique.

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, 5 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 2 éléments suivants :
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
 et

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).

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m² ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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 6 éléments suivants, soit :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
 - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
 - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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 0,8 mg/kg (dose maximale de 50 mg) par semaine.

Évaluation

AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Erelzi^{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 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

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).

médicament biosimilaire repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, au regard des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (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. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription des médicaments biosimilaires en tenant compte de ces éléments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Erelzi^{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. Erelzi^{MC} est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez les adultes ainsi que pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile polyarticulaire chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Un autre biosimilaire de l'étanercept, Brenzys^{MC}, est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante. Enbrel^{MC} est, pour sa part, inscrit pour le traitement de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques et de l'arthrite idiopathique juvénile. Il s'agit de la première évaluation d'Erelzi^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

- les données non publiées de caractérisation qui soutiennent la biosimilarité d'Erelzi^{MC} avec son produit de référence;
- les données cliniques comparatives, soit l'étude de pharmacocinétique de von Richter (2017) et l'essai clinique EGALITY (Griffiths 2017);
- les fondements scientifiques qui appuient les indications de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'arthrite idiopathique juvénile.

L'évaluation de ces éléments a pour objectif de confirmer qu'Erelzi^{MC} présente des bénéfices cliniques et un profil d'innocuité similaires à ceux d'Enbrel^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'arthrite idiopathique juvénile.

Données de caractérisation

Des données de caractérisation non publiées ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre Erelzi^{MC} et son produit de référence. Ces données incluent la caractérisation de la structure moléculaire, des propriétés physico-chimiques et de l'activité biologique des deux produits. Certaines différences ont été observées entre ceux-ci. Toutefois, des analyses approfondies ont démontré qu'elles

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).

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 d'Erelzi^{MC} avec Enbrel^{MC}, telle que définie par Santé Canada.

Données cliniques comparatives

Étude de pharmacocinétique

L'essai de von Richter est une étude de bioéquivalence de phase I, à répartition aléatoire et à double insu, réalisée en chassé-croisé chez 54 adultes sains, de sexe masculin. Il a pour but de comparer les paramètres pharmacocinétiques d'Erelzi^{MC} avec ceux de la formulation d'Enbrel^{MC} approuvée en Europe (EU). L'innocuité et l'immunogénicité des produits ont également été évaluées. Les participants ont été répartis selon un ordre variable pour recevoir une dose unique sous-cutanée de 50 mg de chacun des médicaments.

Les résultats obtenus permettent de conclure à une similarité pharmacocinétique entre Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC} EU, et ce, en fonction des critères de bioéquivalence définis par Santé Canada. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la surface sous la courbe et le ratio de la concentration plasmatique maximale des formulations d'éta nercept comparées sont compris entre 80 % et 125 %. En ce qui concerne l'innocuité, la proportion d'effets indésirables liés au traitement est comparable entre les groupes. Les plus fréquents sont la neutropénie, les maux de tête et la nasopharyngite. Les résultats montrent également que le développement d'anticorps positifs pour l'éta nercept survient rarement.

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 432 heures et la durée de sevrage de 35 jours entre les deux périodes sont appropriées, en raison de la longue demi-vie de l'éta nercept. Le choix de la formulation européenne d'Enbrel^{MC} comme produit de référence a été justifié auprès de Santé Canada par la démonstration de sa similitude avec Enbrel^{MC} de source canadienne et est donc conforme aux exigences. Par ailleurs, cette étude de phase I ne permet pas d'évaluer adéquatement le potentiel immunogène d'Erelzi^{MC}, ni de le comparer à celui d'Enbrel^{MC} puisque les résultats proviennent de l'administration d'une dose unique chez un nombre limité de sujets sains.

Étude clinique

L'étude EGALITY est un essai d'équivalence de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée totale de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité d'Erelzi^{MC} avec celles d'Enbrel^{MC} EU chez 531 adultes atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave depuis au moins six mois. L'intensité modérée à grave était définie par un score d'au moins 10 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ainsi que par une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle. De plus, le score d'évaluation globale de la maladie réalisée par l'investigateur (IGA modifié 2011, *Investigator's Global Assessment mod 2011*) devait être d'au moins 3, sur une échelle de 0 à 4, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave. Les patients inclus présentaient une maladie active, mais cliniquement stable. Ils devaient avoir reçu un traitement de photothérapie ou une thérapie systémique au moins une fois ou alors, ils devaient être admissibles pour ce type de thérapies. De plus, ils devaient n'avoir jamais reçu d'éta nercept ou n'avoir été exposés à des agents biologiques dans les six mois avant l'inclusion. Cette étude comprend deux périodes de traitement et une phase de prolongation. À la première période, les patients ont été

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).

répartis en deux groupes pour recevoir une dose de 50 mg d'Erelzi^{MC} ou d'Enbrel^{MC}, par voie sous-cutanée, deux fois par semaine durant 12 semaines. Les patients qui ont obtenu une amélioration d'au moins 50 % de leur score PASI (PASI50) à la semaine 12 ont été répartis au cours de la deuxième période pour continuer le même traitement ou pour suivre une séquence de trois transferts de traitement entre Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC}, et ce, à des intervalles de six semaines jusqu'à la semaine 30. Ils recevaient alors une dose sous-cutanée de 50 mg d'étanercept par semaine. Dans la phase de prolongation qui a eu lieu de la semaine 31 à la semaine 52, les patients ont poursuivi le même traitement que celui reçu à la fin de la période précédente. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 75 % du score PASI (PASI75) à la semaine 12. Il est convenu que l'équivalence entre les traitements est démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes se situe entre -18 % et 18 %.

Les éléments clés relevés durant de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est de niveau de preuve élevé et de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a peu de pertes au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes : leur âge moyen est de 42 ans, ils ont reçu leur diagnostic de psoriasis en plaques environ 18 ans auparavant, ils présentent un score PASI moyen de 22,5 et près de 60 % sont des hommes. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il est validé et commun aux études de psoriasis en plaques.
- Le choix de la formulation d'Enbrel^{MC} EU comme produit de référence est approprié puisque sa similitude avec Enbrel^{MC} de source canadienne est documentée adéquatement.
- La marge d'équivalence sélectionnée paraît large. Le choix d'une marge plus étroite de 10 % aurait été souhaitable.

Les résultats démontrent qu'Erelzi^{MC} présente une efficacité équivalente à celle d'Enbrel^{MC} pour ce qui est de la proportion de patients qui présentent une amélioration d'au moins 75 % de leur score PASI. En effet, selon l'ensemble d'analyse intégrale, la différence entre les groupes à la semaine 12, est de -1,2 % avec un IC95 % de -8,77 % à 6,45 %. Ce dernier est compris dans la marge d'équivalence préétablie de 18 % tout en étant compris dans une marge plus stricte de 10 %, ce qui rassure l'INESSS. Les résultats de l'analyse sur la population *per protocole* confirment aussi l'équivalence entre les traitements pour cet objectif. De plus, les réponses PASI50, PASI75 et PASI90 sont semblables entre Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC} jusqu'à la semaine 52, et ce, chez les patients qui ont poursuivi le même traitement pendant toute la durée de l'étude ainsi que chez ceux qui ont effectué une séquence de trois transferts de traitement.

Pour ce qui est de l'innocuité, la proportion d'effets indésirables liés au traitement est de même ampleur dans tous les groupes. La fréquence des réactions au site d'injection est un peu plus faible chez les patients ayant pris Erelzi^{MC} pendant toute la durée de l'étude comparativement à ceux ayant reçu Enbrel^{MC} (8,5 % contre 15,8 %). Les effets indésirables sérieux sont peu fréquents, de même que le taux d'abandon lié au traitement. À noter qu'aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté chez les patients qui ont effectué trois transferts de traitement. En ce qui a trait à l'immunogénicité, la fréquence d'anticorps antimédicament est plutôt faible. La plupart d'entre eux étaient transitoires et non

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).

neutralisants. Ces résultats suggèrent un profil immunogène comparable entre Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC}. En somme, l'INESSS est d'avis que l'innocuité est semblable entre les deux produits comparés.

Autorisation des autres indications

Compte tenu du fait que l'étude clinique pour Erelzi^{MC} est limitée aux patients atteints de psoriasis en plaques, les arguments scientifiques qui appuient l'autorisation des indications pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylite ankylosante et l'arthrite idiopathique juvénile ont été revus. L'autorisation de ces indications est fondée sur la démonstration de la similarité entre Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC} sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité, du schéma posologique, de la physiopathologie des maladies et de l'expérience clinique avec Enbrel^{MC}. L'INESSS considère que les arguments scientifiques sont suffisants pour soutenir ces trois indications.

Comparabilité entre les biosimilaires de l'éta nercept

Il existe actuellement un autre biosimilaire de l'éta nercept, Brenzys^{MC}, qui a fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Sa valeur thérapeutique a été reconnue selon des données similaires à celles d'Erelzi^{MC}. En effet, pour les deux biosimilaires, des données comparatives avec le produit de référence Enbrel^{MC} relatives à leur caractérisation, leur pharmacocinétique, leur efficacité et leur innocuité ont été évaluées. De plus, les arguments scientifiques soumis pour appuyer l'autorisation des indications non couvertes par les études cliniques ont été jugés satisfaisants. Compte tenu de tous ces éléments, l'INESSS est d'avis que rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité d'Erelzi^{MC} et de Brenzys^{MC} sont différents de ceux d'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 qu'Erelzi^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'arthrite idiopathique juvénile.

Motifs de la position unanime

- L'analyse approfondie des données de caractérisation comparatives démontre la biosimilarité d'Erelzi^{MC} avec son produit de référence.
- Les propriétés pharmacocinétiques d'Erelzi^{MC} sont similaires à celles d'Enbrel^{MC}.
- Les résultats d'une étude clinique comparative de bonne qualité méthodologique démontrent qu'Erelzi^{MC} possède une efficacité comparable à celle d'Enbrel^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave.
- Le profil d'innocuité et l'immunogénicité du biosimilaire sont semblables à ceux du produit novateur.
- Les résultats portant sur les patients qui ont suivi une séquence de trois transferts de traitement entre les deux formulations d'éta nercept, témoignent d'un maintien de l'efficacité et de l'absence d'effets indésirables inattendus.
- Les arguments scientifiques qui appuient les indications de polyarthrite rhumatoïde, de spondylite ankylosante et d'arthrite idiopathique juvénile ont été considérés comme satisfaisants.
- La valeur thérapeutique d'un autre biosimilaire de l'éta nercept, Brenzys^{MC}, a été reconnue

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, 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).

par l'INESSS selon des données comparatives avec le produit de référence Enbrel^{MC} qui sont similaires à celles évaluées pour Erelzi^{MC}. Pour cette raison, l'INESSS est d'avis que rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité d'Erelzi^{MC} et de Brenzys^{MC} sont différents de ceux d'Enbrel^{MC}.

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

Le prix de vente garanti d'Erelzi^{MC} est de 255 \$ pour un stylo ou une seringue de 50 mg. Son coût annuel de traitement, à la posologie de 50 mg une fois par semaine, est de 13 260 \$. Il est inférieur à celui de Brenzys^{MC}, lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante (13 988 \$). Il est aussi inférieur à celui d'Enbrel^{MC}, lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (18 683 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Erelzi^{MC} aux autres formulations d'éta nercept sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Erelzi^{MC} a un coût de traitement annuel (■ \$) ■■■■■ à celui de Brenzys^{MC} (■ \$) et à celui d'Enbrel^{MC} (■ \$) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante. Il soutient également qu'Erelzi^{MC} aurait un coût de traitement annuel (■ \$) ■■■■■ à celui d'Enbrel^{MC} (■ \$) pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'éta nercept puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante, il considère cependant que Brenzys^{MC} est le seul comparateur pertinent, la couverture d'Enbrel^{MC} ayant été suspendue pour ces indications. Dans ce contexte, il appert qu'Erelzi^{MC} (13 260 \$) a un coût de traitement annuel inférieur à Brenzys^{MC} (13 988 \$). Pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, le coût de traitement annuel d'Erelzi^{MC} est également inférieur à celui de son comparateur, soit Enbrel^{MC} (18 683 \$). En tenant compte de ce qui précède, le produit à l'étude est efficient pour les trois indications.

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)

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 perdrait 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

Une analyse d'impact budgétaire, basée sur les données de facturation de l'éta nercept, est soumise par le fabricant. Il est supposé 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).

- Le nombre de personnes assurées par la RAMQ et traitées avec Enbrel^{MC} est de ■ pour la polyarthrite rhumatoïde, de ■ pour la spondylite ankylosante et de ■ pour l'arthrite idiopathique juvénile. Parmi ces patients, ■ seraient de nouveaux utilisateurs.
- Le nombre de nouveaux patients traités par l'étanercept diminuerait annuellement; l'arrivée du nouveau produit ne modifierait pas cette tendance.
- Le taux d'abandon du traitement serait de ■ % pour la première année d'utilisation de l'étanercept; il serait inférieur chez les patients qui le reçoivent déjà (■ % à ■ %, selon l'année et l'indication visée).
- Pour la polyarthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosante, parmi les patients nouvellement traités, les parts de marché d'Erelzi^{MC} seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois premières années. Elles proviendraient à ■ % de Brenzys^{MC}, lequel proviendrait du transfert complet d'Enbrel^{MC}. Parmi les patients recevant Enbrel^{MC}, ■ % d'entre eux prendraient désormais Erelzi^{MC}.
- Pour l'arthrite idiopathique juvénile, la proportion des patients traités avec Erelzi^{MC} serait de ■ % dès la première année; elle proviendrait du transfert des patients recevant Enbrel^{MC}.
- La méthode du prix le plus bas est appliquée, ce qui signifie que le prix de vente garanti de Brenzys^{MC} serait réduit pour correspondre à celui d'Erelzi^{MC}.

Sur cette base, le fabricant estime que des économies de l'ordre de ■ \$ pourraient être encourues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription de son produit.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est surestimé. Un ensemble de valeurs et d'hypothèses a donc été modifié. De plus, en raison des contextes spécifiques s'appliquant aux différentes indications reconnues pour le paiement évaluées, l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS a été réalisée en deux volets.

Polyarthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante

Seules les personnes n'ayant jamais été traitées avec l'étanercept sont ciblées dans la présente analyse d'impact budgétaire. De fait, l'hypothèse veut qu'aucun patient ayant commencé un traitement avec l'étanercept, soit avec Enbrel^{MC} ou Brenzys^{MC}, ne le cesserait pour être transféré vers Erelzi^{MC}. De plus, les changements qui ont le plus d'effet sont les suivants :

- Nombre de nouveaux patients : Sur la base des données de facturation de la RAMQ de 2014 à 2017, le nombre extrapolé de nouveaux utilisateurs d'étanercept serait de 311, 295 et 280 pour les 3 prochaines années.
- Persistance dans le traitement : Le pourcentage de patients qui poursuivent le traitement jusqu'à la deuxième et la troisième année serait de 80 % et de 60 %, respectivement.
- Parts de marché : Elles seraient de 25 %, 50 % et 75 % au cours des trois premières années, et elles proviendraient des patients qui, autrement, auraient été traités avec Brenzys^{MC}.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Erelzi^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	459 694 \$	1 626 884 \$	3 531 827 \$	5 618 405 \$
Nombre de personnes	78	210	358	436 ^b
IMPACT NET^{c,d}				
RAMQ	-100 953 \$	-231 654 \$	-346 257 \$	-678 864 \$

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d La méthode du prix le plus bas est appliquée, ce qui signifie que le prix de vente garanti de Brenzys^{MC} est réduit pour correspondre à celui d'Erelzi^{MC}.

Pour le scénario de base, l'INESSS estime que les économies associées à l'usage d'Erelzi^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante seraient d'environ 680 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Ces estimations se basent sur l'application de la méthode du prix le plus bas ainsi que sur l'hypothèse selon laquelle 436 patients seraient traités au cours de ces années.

Arthrite idiopathique juvénile

La loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été adoptée 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. Considérant qu'une telle suspension est mise en place pour Enbrel^{MC} pour d'autres indications, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage d'Erelzi^{MC} selon un scénario où cette mesure administrative serait également appliquée pour l'indication de l'arthrite idiopathique juvénile. Ainsi, il est supposé que le remboursement d'Enbrel^{MC} ne serait permis que chez les personnes qui l'ont reçu avant l'inscription d'Erelzi^{MC}. L'administration de ce dernier serait alors limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Enbrel^{MC}. Ensuite, les changements qui ont le plus d'effet sont les suivants :

- Nombre de nouveaux patients : Sur la base des données de facturation de la RAMQ de 2014 à 2017, le nombre extrapolé de nouveaux utilisateurs d'étanercept serait de 10 pour chacune des 3 prochaines années.
- Persistance dans le traitement : Le pourcentage de patients qui poursuivent le traitement jusqu'à la deuxième et la troisième année serait de 75 % et de 53 %, respectivement
- Parts de marché : Elles seraient de 100 % dès la première année, et proviendraient en totalité des patients qui, autrement, auraient été traités avec Enbrel^{MC} à la dose de 50 mg par semaine.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Erelzi^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	57 120 \$	121 380 \$	162 736 \$	341 236 \$
Nombre de personnes	10	18	23	30 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	-23 359 \$	-49 638 \$	-66 535 \$	-139 532 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-118 692 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-160 374 \$

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre inférieur de patients, soit 7 par année.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre supérieur de patients, soit 13 par année.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de près de 140 000 \$ pourraient être encourues sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription d'Erelzi^{MC} pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 30 patients seraient traités au cours de ces années.

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 Erelzi^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'arthrite idiopathique juvénile.

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

Motifs de la position unanime

- Les données analysées permettent de confirmer que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité d'Erelzi^{MC} sont similaires à ceux de son produit de référence pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylite ankylosante et l'arthrite idiopathique juvénile.
- De plus, rien n'indique que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité d'Erelzi^{MC} et de Brenzys^{MC} sont différents de ceux d'Enbrel^{MC}.
- Le coût de traitement avec Erelzi^{MC} est inférieur à celui de ses comparateurs, et ce, pour chacune des trois indications ciblées; il constitue donc une option efficiente.
- L'inscription d'Erelzi^{MC} générerait des économies sur 3 ans d'environ 680 000 \$ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante, et d'environ 140 000 \$ pour l'indication de l'arthrite idiopathique juvénile.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Brenzys^{MC} a fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription confidentielle entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

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).

et de la spondylite ankylosante. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'ensemble des éléments contenus dans cette entente pour sa recommandation, à l'exception du prix transparent inscrit sur les listes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et coll.** The EGALITY study : a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2017;176(4):928-38.
- **von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, et coll.** GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. Br J Clin Pharmacol 2017;83(4):732-41.

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).