



EXPRESS SCRIPTS®

Décembre 2022

Banque de connaissances

Rapport sur les médicaments d'ordonnance
en voie de développement au Canada

Aperçu des médicaments d'ordonnance et
des traitements émergents

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	2
Le point sur les sujets abordés dans notre dernier rapport	3
Biosimilaires	3
Traitement de la maladie d'Alzheimer par le lécanémab	3
Dans un avenir rapproché	4
Anticorps bispécifiques	4
Maladies du sang	5
Obésité et stéatose hépatique non alcoolique	6
Polyarthrite rhumatoïde	6
Dans un horizon plus lointain	7
Diabète	7
Obésité	7
Maladie d'Alzheimer	7
Conclusion	8

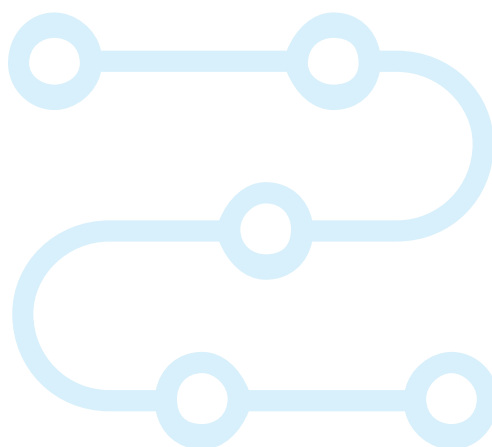
INTRODUCTION

Express Scripts Canada est heureuse de publier l'édition de décembre 2022 du document *Banque de connaissances – Rapport sur les médicaments d'ordonnance en voie de développement au Canada*. Dans ce rapport, nous continuons à mettre en lumière les traitements émergents qui pourraient avoir d'importantes répercussions sur les régimes privés au Canada.

Nous mettons de l'avant une nouvelle catégorie de médicaments émergents : les anticorps bispécifiques. Ils sont indiqués pour traiter de nombreuses maladies et suscitent un intérêt marqué sur le plan de la recherche et du développement. Cette catégorie est en croissance et compte de nombreux médicaments en voie de développement dans le monde.

Nous passons également en revue les biosimilaires qui font l'objet d'un examen par Santé Canada ainsi que les percées relatives à un nouveau médicament indiqué pour traiter la maladie d'Alzheimer.

Finalement, nous examinons les médicaments novateurs en voie de développement et indiqués pour traiter le diabète, l'obésité et la maladie d'Alzheimer.



LE POINT SUR LES SUJETS ABORDÉS DANS NOTRE DERNIER RAPPORT

Biosimilaires

Nom commun	Médicament biologique de référence	Domaine thérapeutique	Date de présentation à Santé Canada	Incidence possible sur les régimes privés*
Aflibercept	EYLEA®	Médicaments ophtalmologiques	2022-05	Élevée
Bévacizumab	AVASTIN®	Agents antinéoplasiques	2022-03	Faible
Éculizumab	SOLIRIS®	Immunosuppresseurs	2022-07	Faible
Énoxaparine sodique	LOVENOX®	Agents antithrombotiques	2022-09	Faible
Pegfilgrastim†	NEULASTA ^{MD}	Immunostimulants	2022-05	Faible
Trastuzumab	HERCEPTIN®	Agents antinéoplasiques	2021-08	Faible

* Incidence établie en fonction du nombre de biosimilaires commercialisés, du nombre de demandes de règlement pour le médicament biologique de référence, du coût annuel du médicament et du fait que le médicament figure ou non sur la liste de médicaments d'un régime public.

† Deux biosimilaires du pegfilgrastim font l'objet d'un examen à l'heure actuelle.

Santé Canada examine actuellement sept biosimilaires. Un nouveau biosimilaire à base d'énoxaparine a été soumis aux fins d'examen. ELONOX® a quant à lui été approuvé en septembre 2022 à titre de quatrième biosimilaire à base d'énoxaparine sodique (LOVENOX®).

Traitement de la maladie d'Alzheimer par le lécanémab

Comme nous l'avons constaté avec l'abandon du processus d'homologation de l'aducanumab au Canada, la mise au point d'un traitement efficace pour ralentir l'évolution de la maladie d'Alzheimer est un processus rempli d'embûches. Toutefois, le lécanémab représente une percée importante dans le traitement de la maladie, ce qui semble de bon augure. Le fabricant, Eisai, a révélé qu'un traitement avec le lécanémab était associé à des résultats significatifs sur le plan statistique et que dans les essais de phase III à l'échelle mondiale, une diminution de 27 % du déclin cognitif et fonctionnel avait été constatée. Le prix du lécanémab n'a pas encore été annoncé, mais on estime que son coût annuel sera semblable à celui de l'aducanumab aux États-Unis (56 000 \$ US par année). Deux patients qui faisaient partie de la prolongation de l'étude clinique sur le lécanémab sont décédés par suite d'une hémorragie cérébrale, ce qui pourrait nuire à l'adoption du médicament. Le lécanémab fait encore l'objet d'un examen prioritaire par la FDA et, à l'heure actuelle, aucune demande d'examen n'a été déposée auprès de Santé Canada.

DANS UN AVENIR RAPPROCHÉ

Anticorps bispécifiques

Depuis quelques années, les anticorps bispécifiques suscitent un intérêt marqué sur le plan thérapeutique et plus de 200 de ces molécules font l'objet d'études précliniques et cliniques. Une récente étude de marché a révélé que les anticorps bispécifiques ont connu un taux de croissance élevé depuis 2016. D'ailleurs, les ventes cumulatives de ces médicaments ont dépassé 9 milliards de dollars américains au cours du premier trimestre de 2022¹. Notons que les ventes de VABYSMO®, qui a été approuvé aux États-Unis en janvier 2022, se sont chiffrées à environ 2,96 milliards de dollars américains dans les neuf premiers mois qui ont suivi sa mise en marché. Près de 60 % des ventes se sont produites au cours du troisième trimestre de 2022.

Au moment de la rédaction du présent rapport, neuf anticorps bispécifiques avaient été mis en marché dans le monde, dont six au Canada (tableau 1). Il est à noter que trois anticorps bispécifiques ont été approuvés au Canada en 2022.

Les anticorps bispécifiques sont des anticorps conçus pour se lier à deux antigènes ou épitopes différents en même temps. L'épitope est la partie d'un antigène capable de stimuler une réponse immunitaire. Les anticorps bispécifiques ciblent de nombreuses voies de signalisation associées à des maladies et sont cliniquement plus efficaces que les anticorps monoclonaux. De très importantes percées ont entraîné la mise au point de nombreux types ou formats d'anticorps bispécifiques, ce qui rend ces derniers très polyvalents dans le traitement du cancer et d'autres maladies complexes.

Tableau 1 : Approbation d'anticorps bispécifiques au Canada et aux États-Unis

Approbation d'anticorps bispécifiques						
Fabricant	Nom commercial	Nom commun	Indication	Date d'approbation par Santé Canada	Date de mise en marché au Canada	Approbation par la FDA
Trion Pharma	REMOVAB®	Catumaxomab	Ascites malignes	Mai 2012	Annulé avant commercialisation en 2018	Non approuvé
Amgen	BLINCYTO®	Blinatumomab	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B, réfractaire ou récidivante	Décembre 2015	Mars 2016	Décembre 2014
Roche/ Genentech	HEMLIBRA®	Émicizumab	Prévention des hémorragies ou réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A	Août 2018	Octobre 2018	Novembre 2017

¹ Chawla, N., Global Bispecific Antibody Market Opportunity, Drug Sales, Price and Clinical Trials Insight 2022. Kuick Research, août 2022. <https://www.kuickresearch.com/report-global-bispecific-antibodies-antibody-market-size-blincyto-hemlibra-rybrevant-sales>

Tableau 1 : Approbation d'anticorps bispécifiques au Canada et aux États-Unis (suite)

Approbation d'anticorps bispécifiques (suite)						
Fabricant	Nom commercial	Nom commun	Indication	Date d'approbation par Santé Canada	Date de mise en marché au Canada	Approbation par la FDA
Janssen	RYBREVANT®	Amivantamab	Cancer du poumon non à petites cellules	Mars 2022	Avril 2022	Mai 2021
Roche/Genentech	VABYSMO®	Faricimab	Forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et œdème maculaire diabétique	Mai 2022	Juillet 2022	Janvier 2022
Immunocore	KIMMTRAK®	Té bentafusp	Mélanome uvéal non résecable ou métastatique	Juin 2022	Août 2022	Janvier 2022
Janssen	TECVAYLI®	Téclistamab	Myélome multiple réfractaire ou récidivant	—	—	Octobre 2022
Roche/Genentech	LUNSUMIO®	Mosunétuzumab	Lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant	—	—	Examen prioritaire

La majorité des anticorps bispécifiques en voie de développement sont indiqués pour traiter les cancers et les tumeurs solides du sang ou de la moelle osseuse. Beaucoup d'essais cliniques préliminaires sont en cours relativement à des maladies infectieuses, au diabète, à la maladie d'Alzheimer et à des maladies inflammatoires². Certains anticorps bispécifiques d'intérêt sont présentés dans les sections ci-dessous.

Maladies du sang

Deux nouveaux anticorps bispécifiques, le téclistamab et le mosunétuzumab, font couler beaucoup d'encre depuis l'approbation de BLINCYTO® (blinatumomab), le premier anticorps bispécifique indiqué pour traiter les maladies du sang à être approuvé et mis en marché en 2015 (voir le tableau ci-dessus).

Le téclistamab a été approuvé par la FDA le 25 octobre 2022 pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant. Il doit être administré par injection sous-cutanée. Il s'agit du premier anticorps bispécifique BCMA x CD3 qui entraîne une réponse immunitaire par l'intermédiaire des lymphocytes T. Le téclistamab cible à la fois l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) exprimé sur la surface des cellules du myélome multiple et le CD3 sur la surface des cellules immunitaires, ce qui a pour effet de rediriger les lymphocytes T vers les cellules tumorales environnantes en vue d'une attaque ciblée. Dans le cadre d'une étude pivot de phase II, un taux de réponse global de 63 % a été obtenu chez les patients qui avaient déjà reçu en moyenne cinq traitements³.

² Ma, Jiabing et al. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. *Frontiers in immunology* vol. 12 626616. 5 May 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.626616

³ Moreau, Philippe et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* vol. 387,6 (2022): 495-505. doi:10.1056/NEJMoa2203478

Entre-temps, la FDA a accordé un examen prioritaire au mosunétuzumab de Genentech en juillet 2022. Cette molécule est indiquée pour traiter le lymphome folliculaire réfractaire ou récidivant. Le mosunétuzumab est un anticorps bispécifique contre les antigènes CD20 et CD3 qui entraîne une réponse immunitaire par l'intermédiaire des lymphocytes T. À l'heure actuelle, il s'agit de la combinaison d'antigènes la plus concurrentielle parmi les anticorps bispécifiques. Dans le cadre d'essais cliniques sur le mosunétuzumab, un taux de réponse complète élevé a été obtenu et le médicament a été bien toléré chez les patients qui avaient déjà reçu au moins deux traitements⁴. De nombreuses études cliniques de phases I à III sont en cours. Le mosunétuzumab pourrait permettre de traiter de nombreuses maladies du sang, dont le lymphome B et la leucémie lymphoïde chronique.

Les essais cliniques ont jusqu'à maintenant montré l'efficacité et l'innocuité des anticorps bispécifiques, et ces médicaments pourraient devenir une option à considérer en remplacement des thérapies géniques CAR-T dans les cas où de nombreux traitements ont déjà été essayés. De plus, les anticorps bispécifiques présentent moins de problèmes sur le plan logistique ou institutionnel que les thérapies géniques CAR-T, notamment parce qu'ils ne nécessitent pas une admission dans un établissement hospitalier. Au moment de rédiger ce rapport, aucune demande d'examen n'avait été soumise à Santé Canada relativement au téclistamab ou au mosunétuzumab.

Obésité et stéatose hépatique non alcoolique

Un autre anticorps bispécifique de Genentech, le BFKB8488A, fait l'objet d'un essai de phase II pour les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Cette maladie touche près de 70 % des personnes atteintes de diabète de type 2 et se développe lorsque des matières grasses s'accumulent dans les cellules du foie, ce qui entraîne des lésions hépatiques.

Le BFKB8488A cible le récepteur 1c du facteur de croissance du fibroblaste (FGFR1c) qui régule la dépense d'énergie et le métabolisme ainsi que le corécepteur β klotho (KLB) principalement exprimé dans les cellules adipeuses, du foie et du pancréas. Les essais préliminaires ont montré une amélioration de la fonction hépatique ainsi que des paramètres lipidiques et du contenu en graisse du foie. De plus, chez les patients en surpoids ou obèses, l'administration sous-cutanée du BFKB8488A a entraîné une diminution du poids corporel en fonction de la dose et a permis de réduire les envies irrésistibles de sucre⁵. L'activation des anticorps du complexe FGFR1c et KLB pourrait être un mécanisme pharmacologique d'intérêt dans le traitement de l'obésité et de la stéatose hépatique non alcoolique.

Polyarthrite rhumatoïde

Les anticorps monoclonaux tels que les inhibiteurs du TNF- α (adalimumab) ont révolutionné notre compréhension de la pathogenèse et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ablynx a développé un type unique d'anticorps bispécifiques appelés anticorps NANOBODY®, ou nanocorps. Il s'agit de fragments d'anticorps monoclonaux qui, en raison de leur faible poids moléculaire, permettent une très grande perméabilité des tissus tumoraux. L'ozoralizumab est un anticorps bispécifique multivalent NANOBODY qui comporte deux nanocorps contre le TNF- α et un nanocorps contre l'albumine sérique humaine. Ce médicament a été développé pour que sa concentration demeure à l'intérieur de la marge thérapeutique, ce qui minimise la formation des anticorps antimédicamenteux responsables de la diminution de l'efficacité des médicaments à base d'anticorps monoclonaux.

L'ozoralizumab a d'abord été approuvé au Japon en septembre 2022. Il s'agit d'une molécule prometteuse pour les patients n'ayant jamais été traités, mais également pour les patients chez lesquels un traitement avec des inhibiteurs du TNF- α a échoué. Au moment de rédiger ce rapport, aucune demande d'examen n'avait été soumise à Santé Canada.

⁴ Budde, Lihua E et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet. Oncology* vol. 23,8 (2022): 1055-1065. doi:10.1016/S1470-2045(22)00335-7

⁵ Baruch, Amos et al. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klotho complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 117,46 (2020): 28992-29000. doi:10.1073/pnas.2012073117

DANS UN HORIZON PLUS LOINTAIN

Diabète

Les essais cliniques préliminaires portent sur le premier inhibiteur covalent de la ménine qui pourrait avoir un effet direct sur la préservation et la régénération des cellules bêta. La préservation des cellules bêta du pancréas qui sécrètent l'insuline est essentielle pour contrer les processus pathophysiologiques et les complications associés au diabète. Des essais cliniques chez les patients atteints de diabète ont lieu notamment au Canada. Les résultats sont attendus au cours de la première moitié de 2023.

Les traitements qui sont disponibles à ce jour n'ont pas permis de régénérer les cellules bêta. Par conséquent, ce traitement du diabète est révolutionnaire.

Obésité

Les médicaments indiqués pour traiter l'obésité font l'objet d'une attention accrue, ce qui s'explique en partie par la récente approbation d'un produit à base de sémaglutide précisément indiqué dans la gestion du poids. Nous continuons à suivre les développements dans cette classe thérapeutique et surveillons les agents novateurs.

Des recherches sont en cours sur les analogues de l'amyline, qui peuvent être utilisés soit en monothérapie, soit en association avec des agonistes du GLP-1 tels que le sémaglutide. L'amyline est sécrétée par le pancréas en même temps que l'insuline, et envoie des signaux de satiété au cerveau. Aussi, l'utilisation d'analogues de l'amyline pourrait réduire l'apport alimentaire et entraîner une perte de poids. Les résultats des études préliminaires montrent que cet agent novateur administré en association avec le sémaglutide entraînerait une perte de poids supérieure comparativement aux mêmes agents administrés en monothérapie. D'autres études seront nécessaires pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de ce médicament pour un plus grand échantillon de patients.

Maladie d'Alzheimer

Une nouvelle forme posologique de l'istradéylline fait l'objet d'un examen pour traiter la maladie d'Alzheimer. L'istradéylline cible les récepteurs de l'adénosine dans le cerveau. Ces derniers pourraient jouer un rôle dans la perte de mémoire. La structure de cette molécule est semblable à celle de la caféine, qui a démontré ses effets sur la concentration en présence de la maladie d'Alzheimer. Des études sont également en cours relativement à son utilisation en présence de la maladie de Parkinson.

La maladie d'Alzheimer continue d'être une maladie pour laquelle il est particulièrement difficile de trouver des options thérapeutiques efficaces. Comme nous l'avons mentionné dans les précédentes éditions du rapport, l'approbation d'un médicament anti-amyloïde a été source de controverse.

⁵ Vermeire, Severine et al. ABX464 (obefazimod) for moderate-to-severe, active ulcerative colitis: a phase 2b, double-blind, randomised, placebo-controlled induction trial and 48 week, open-label extension. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, S2468-1253(22)00233-3. 5 Sep. 2022, doi:10.1016/S2468-1253(22)00233-3

CONCLUSION

Les anticorps bispécifiques présentent un grand potentiel dans le traitement de nombreuses maladies et leur valeur sur le marché ne cesse de croître. Des centaines d'études cliniques sont menées par d'importants acteurs du secteur pharmaceutique dont Amgen, Genentech/Roche, Janssen/Johnson & Johnson et Regeneron. Grâce aux anticorps bispécifiques, on évite d'administrer deux traitements distincts, ce qui permet de résoudre les problèmes associés aux effets toxiques limitant la dose, à la production d'anticorps antimédicamenteux, aux cancers récidivants et aux cancers réfractaires chez les patients n'ayant pas répondu à de nombreux traitements à action générale. Contrairement aux thérapies géniques CAR-T, les anticorps bispécifiques ne nécessitent pas une admission dans un établissement hospitalier et ils pourraient donc avoir d'importantes répercussions sur les régimes privés.

Dans le présent rapport, de nombreuses approches thérapeutiques novatrices sont abordées pour le diabète, l'obésité et la maladie d'Alzheimer, trois problèmes de santé hautement prévalents.





[express-scripts.ca/fr](https://www.express-scripts.ca/fr)

 @ExpressRxCanada

 Express Scripts Canada

 Express Scripts Canada

© Express Scripts Canada. Tous droits réservés.