



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

BIOSIMILAIRES

ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECOMMANDATIONS

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation complète

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 21 février 2017

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour en date du 14 février 2017. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, à la suite de la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	5
CONTEXTE	7
SECTION 1. PRINCIPES FONDAMENTAUX	8
1. TERMINOLOGIE UTILISÉE POUR DÉSIGNER LES BIOSIMILAIRES.....	8
2. DÉFINITIONS	8
2.1. PRODUIT BIOLOGIQUE	8
2.2. BIOSIMILAIRE.....	9
2.3. PRODUIT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE (PBR)	9
2.4. MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE	9
3. DIFFÉRENCES ENTRE BIOSIMILAIRE ET MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE.....	10
3.1. DIFFÉRENCES STRUCTURALES	11
3.2. DIFFÉRENCES DANS LES PROCESSUS DE FABRICATION	12
3.3. DIFFÉRENCES DANS LES PROCESSUS D'AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ	12
SECTION 2. CADRE RÉGLEMENTAIRE	14
1. DÉTERMINATION FINALE DE LA SIMILARITÉ ET PLAN DE GESTION DES RISQUES.....	14
2. SUBSTITUTION	16
2.1. DÉFINITIONS : SUBSTITUTION, INTERCHANGEABILITÉ ET TERMES ASSOCIÉS	16
2.2. POSITION DES AGENCES	18
SECTION 3. PRINCIPAUX ENJEUX CLINIQUES	30
1. ENJEUX LIÉS À L'IMMUNOGÉNÉICITÉ	30
1.1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS.....	30
1.2. CONSÉQUENCES CLINIQUES POTENTIELLES.....	31
1.3. ÉVALUATION DE L'IMMUNOGÉNÉICITÉ EN PRATIQUE CLINIQUE	32
1.4. IMMUNOGÉNÉICITÉ CROISÉE.....	33
2. ENJEUX LIÉS À L'INTERCHANGEABILITÉ	34
3. ENJEUX LIÉS À LA NOMENCLATURE DES BIOSIMILAIRES	35
4. ENJEUX LIÉS À L'EXTRAPOLATION	35
5. DONNÉES SUR L'EXPÉRIENCE CLINIQUE D'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES – ÉTUDES PROSPECTIVES SÉLECTIONNÉES	36
5.1. SOMATOTROPHINE	36
5.2. INFLIXIMAB	36
5.3. FILGRASTIM.....	37
5.4. ÉRYTHROPOÏÉTINE	38
5.5. INSULINE GLARGINE	38
SECTION 4. POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS.....	39
SECTION 5. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS.....	40
SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS	43
SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	44

BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXE 1 LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	58
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE	59
ANNEXE 3 BIOSIMILAIRES AYANT OBTENU UNE AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ ...	60
ANNEXE 4 COMPARAISON DES POSITIONS DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES	64
ANNEXE 5 MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES EXIGÉES D'UN PROMOTEUR POUR LA DÉTERMINATION DE LA SIMILARITÉ ENTRE LE BIOSIMILAIRE ET SON PBR EN VUE DE L'OBTENTION D'UNE AMM.....	68
ANNEXE 6 POSITION DES PAYS SUR LA SUBSTITUTION	69
ANNEXE 7 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES SÉLECTIONNÉES	71
ANNEXE 8 DONNÉES DE L'HISTORIQUE DES PRISES DE POSITION CONCERNANT DES BIOSIMILAIRES D'INFLIXIMAB (INFLECTRA ^{MD} , REMSIMA ^{MD}).....	85
ANNEXE 9 DONNÉES DE L'HISTORIQUE DES PRISES DE POSITION CONCERNANT LE BIOSIMILAIRE DU FILGRASTIM (GRASTOFIL ^{MD})	90

RÉSUMÉ

D'après Santé Canada, un biosimilaire est un médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché qui fait suite à une version déjà autorisée au Canada et dont la similarité avec un médicament biologique de référence a déjà été démontrée.

Le présent document vise à résumer l'état des connaissances nécessaires à la compréhension des enjeux des biosimilaires et à émettre des recommandations pour déterminer leur place et leurs principales modalités d'utilisation au sein des cinq centres universitaires du Québec. Il présente en outre les éléments à prendre en considération pour décider dans quelles situations une substitution des biosimilaires à leur produit biologique de référence (PBR) ou une interchangeabilité sont possibles.

La première partie résume les principes fondamentaux des biosimilaires. La seconde partie présente le cadre réglementaire alors que la troisième partie s'intéresse aux enjeux cliniques. La dernière partie fournit l'analyse des principaux faits à considérer et formule des recommandations sur l'évaluation et les modalités d'utilisation des biosimilaires.

Faits à considérer

- Les agences réglementaires ou d'évaluation canadiennes ou québécoises n'ont pas publié de prise de position sur la substitution des biosimilaires aux PBR ou leur interchangeabilité.
- Les biosimilaires constituent un groupe hétérogène de médicaments. Dans le contexte des CHU, il n'est actuellement pas possible de prendre position sur la substitution de tous les biosimilaires aux PBR dans toutes les situations, en raison de :
 - o La variabilité des propriétés des différents biosimilaires (en particulier, leurs propriétés immunogènes);
 - o La variabilité des caractéristiques des patients (ex. : âge), le degré d'évolution de la maladie traitée (ex. : induction ou maintien, stable ou en décompensation, patient vierge de tout traitement ou non);
 - o La variabilité des pathologies pour lesquelles il est possible d'utiliser un biosimilaire (en particulier leur profil immunologique, leur chronicité, la place du biosimilaire dans leur thérapie et les durées d'utilisation);
 - o La variabilité qualitative et quantitative des données publiées pour les différents biosimilaires.
- Dans le contexte des CHU, il n'est actuellement pas possible de prendre position sur l'interchangeabilité entre les biosimilaires et les PBR dans toutes les situations, en raison du manque de données probantes évaluant les effets de l'alternance.
- Il n'est actuellement pas possible de prendre position sur la substitution des différents biosimilaires et leur interchangeabilité, puisque les études disponibles évaluent ces actions entre un PBR et son biosimilaire et non entre deux biosimilaires différents.
- Les indications de chaque biosimilaire peuvent différer de celles du PBR.

- Les résultats de plusieurs études observationnelles portant sur la substitution unique d'un PBR par son biosimilaire semblent démontrer une tendance à des efficacités et à des profils d'innocuité globalement comparables. Bien que peu d'effets indésirables inattendus soient actuellement rapportés, on a observé quelques rares différences.
- L'estimation des effets réels d'une substitution est limitée par le nombre relativement faible de patients évalués et par la durée d'observation limitée des études actuellement publiées. L'apparition d'effets inattendus, comme des effets immunologiques possibles ayant une faible incidence sur le long terme, ne peut être exclue dans l'état des données observationnelles actuellement disponibles.
- Comme l'apparition des biosimilaires est un phénomène en émergence, l'ensemble des cliniciens peut ne pas être totalement au fait de l'état des connaissances actuelles. De plus, l'expérience clinique est encore limitée à l'heure qu'il est.
- Bien que la patientèle des CHU soit majoritairement hospitalisée, plusieurs traitements sont soit déjà entrepris avant l'admission ou poursuivis ambulatoirement.

Recommandations du comité scientifique du PGTM :

À la lumière de l'état des connaissances actuelles sur les biosimilaires, les recommandations du PGTM sont :

Le comité de pharmacologie doit soumettre chaque biosimilaire à une évaluation individuelle de l'opportunité de son inscription aux listes de médicaments, de sa substitution et de son interchangeabilité .

Il est possible d'envisager la substitution selon les critères suivants : patients vierges de tout traitement, biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire, biosimilaire au profil immunogène faible, biosimilaire pour lequel il existe une mesure d'efficacité objective.

Un plan de réduction des risques liés à l'alternance doit être mis en place. Les CHU doivent évaluer les situations potentielles d'alternance entre un PBR et son biosimilaire (ou entre différents biosimilaires) lors de la sélection des produits inscrits pour les patientèles hospitalisées, qui fréquentent les cliniques externes, de même que pour les patientèles qui poursuivent le traitement en milieu ambulatoire.

Les CHU devraient envisager de prendre des décisions concertées sur la sélection des produits inscrits aux listes de médicaments et sur leurs modalités d'utilisation.

CONTEXTE

Les médicaments biologiques, médicaments provenant d'organismes vivants, font partie de l'arsenal thérapeutique depuis quelques dizaines d'années. Ils sont représentés dans différentes classes pharmacologiques, dont les insulines, les hormones de croissance, les vaccins, les agents stimulant l'érythropoïèse (EPO), les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et les anticorps monoclonaux. C'est au cours de ces dernières années que leur nombre a augmenté, en particulier celui des médicaments biologiques de la classe des anticorps monoclonaux. Cet essor s'explique par les avancées technologiques et scientifiques dans le domaine des biotechnologies et par la nécessité de prise en charge de pathologies graves et invalidantes, comme les cancers ou les maladies autoimmunes. Les médicaments biologiques sont issus d'un mode de fabrication complexe, dont la production nécessite des ressources élaborées, ce qui justifie en partie leur coût généralement élevé. (1) Les exigences requises en vue de l'obtention de l'autorisation de leur mise en marché peuvent aussi expliquer leur coût. La protection conférée par les brevets de nombreux médicaments biologiques arrive bientôt à échéance. Ceci favorise le développement de « copies » des médicaments biologiques : les biosimilaires. (2) En raison de leur coût généralement moindre que celui des produits biologiques de référence, les biosimilaires peuvent être considérés comme des agents facilitant l'accès aux médicaments biologiques.

Les premiers biosimilaires ont fait leur apparition au cours des années 2000 avec l'autorisation du biosimilaire de la somatotrophine (Omnitrope^{md}) en 2006 en Europe et aux États-Unis, et en 2009 au Canada. C'est en Europe que le nombre de biosimilaires autorisés est le plus élevé. En 2011, le marché européen représentait 80 % du marché mondial des biosimilaires. (1) Les principales catégories de biosimilaires ayant obtenu une autorisation de mise en marché (AMM) depuis plusieurs années en Europe sont les agents stimulant l'érythropoïèse (EPO), les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF/filgrastim) et les hormones de croissance et folliculostimulante (FSH). La commercialisation des biosimilaires des anticorps monoclonaux est plus récente; en effet des biosimilaires de l'infliximab ont été approuvés en Europe, aux États-Unis et au Canada durant les trois dernières années.

En date de décembre 2016, vingt-six biosimilaires sont commercialisés en Europe (3) et sept sont commercialisés aux États-Unis. (4) Six biosimilaires sont commercialisés au Canada : Omnitrope^{md} (somatotrophine), Inflectra^{md} (infliximab), Remsima^{md} (infliximab), Grastofil^{md} (filgrastim), Basaglar^{md} (insuline glargine) et Brenzys^{md} (étanercept). (5) Seuls l'Inflectra^{md} et l'Omnitrope^{md} ont été ajoutés aux listes des médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec. (6) Les listes des biosimilaires autorisés selon ces régions géographiques apparaissent à l'annexe 3.

Le défi des cliniciens consiste à déterminer la place que les biosimilaires peuvent occuper dans l'arsenal pharmacologique. Un des enjeux vise à déterminer si la substitution d'un produit biologique de référence par un biosimilaire (ou inversement) est susceptible de diminuer l'efficacité du traitement ou d'augmenter le risque de survenue d'événements indésirables, en particulier les réactions d'immunogénicité. Dans le contexte des CHU du Québec, les modalités d'évaluation des biosimilaires et l'encadrement de la substitution, en particulier de la substitution automatique d'un produit biologique de référence par un biosimilaire (ou inversement), constituent également des enjeux importants.

SECTION 1. PRINCIPES FONDAMENTAUX

1. Terminologie utilisée pour désigner les biosimilaires

Jusqu'en décembre 2016, Santé Canada avait choisi d'utiliser le terme « produit biologique ultérieur » (PBU) ou « *Subsequent Entry Biologic* » (SEB) (7) pour désigner les « copies » de médicaments biologiques. « Biosimilaire » est le terme le plus utilisé à l'échelle internationale pour désigner les PBU. Ce n'est qu'en novembre 2016, lors de la mise à jour de sa ligne directrice, que Santé Canada a remplacé l'appellation PBU par médicament biologique similaire. (8) Historiquement, l'Agence européenne des médicaments (AEM), a préféré ce terme à celui de « biogénérique », ce dernier pouvant laisser supposer que les biosimilaires étaient, comme le sont les médicaments génériques déjà présents dans l'arsenal pharmacologique, identiques au produit biologique de référence. (9) Or, un biosimilaire n'est pas identique, mais il est similaire au produit biologique de référence, contrairement à un médicament générique, qui, lui, est identique au médicament d'origine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) se sont conformées aux mêmes principes sémantiques préconisés par l'AEM et ont respectivement choisi les termes « *similar biotherapeutic product* », « *biosimilar* » et « biosimilaire ». (2) (10) (11)

2. Définitions

2.1. Produit biologique

D'après quelques extraits des libellés de Santé Canada, les produits biologiques sont dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants, fabriqués à partir d'animaux ou de microorganismes ou à l'aide d'animaux ou de microorganismes. Leur structure est plus complexe, et leur contenu tend à varier davantage que les médicaments synthétisés par voie chimique. Le sang et les composants sanguins, les anticorps monoclonaux, les cytokines, les hormones protéiques et les produits de thérapie génique sont des exemples de produits biologiques. Ces derniers sont généralement labiles et sensibles aux modifications apportées aux conditions et aux processus de fabrication. Les matières sources biologiques, les cellules de production ou leur milieu de fermentation pourraient présenter des risques, notamment la présence initiale d'agents pathogènes ou la croissance d'agents adventices, comme des virus. C'est pourquoi une attention particulière est accordée au contrôle des matières premières, à l'inactivation ou à l'élimination des virus et bactéries pendant la purification des produits et durant la phase d'essai des produits. Toute altération ou modification touchant les matières premières, les procédés de fabrication, l'équipement ou les installations peut avoir des répercussions importantes et inattendues sur les produits intermédiaires ou finaux. (7)

Les libellés d'autres agences réglementaires mettent aussi en évidence des notions importantes s'appliquant aux produits biologiques, dont le fait qu'ils sont dérivés de matériau vivant (cellules, tissus ou micro-organismes) et que leur composition est complexe (ils peuvent être composés de glucides, de protéines, d'acides nucléiques ou de combinaisons de ces substances). Ils évoquent aussi la variabilité inhérente aux sources de production à partir de matériau vivant et l'existence de différences dans les procédés de fabrication. (2) (11) (12)

La définition de produits biologiques émise par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) inclut aussi les notions de médicaments issus de la biotechnologie, de structure complexe et de variabilité du contenu. (13)

2.2. Biosimilaire

D'après Santé Canada, un biosimilaire est un médicament biologique pour lequel on a obtenu une AMM qui fait suite à une version déjà autorisée au Canada et dont la similarité avec un médicament biologique de référence a déjà été démontrée. L'autorisation d'un biosimilaire se fonde en partie sur des données d'innocuité, d'efficacité et d'efficience préexistantes, que l'on jugerait pertinentes en raison d'une similarité établie avec un médicament biologique de référence et qui exerceraient une influence sur la quantité et le genre de données originales requises. (8)

Comme Santé Canada, les autres agences considèrent que le biosimilaire fait son apparition après un produit biologique original ayant déjà obtenu une AMM. Selon les libellés, la similarité du biosimilaire avec son PBR est définie en termes de qualité, de pureté, de composition, d'efficacité, d'activité biologique, de puissance et d'innocuité. (2) (11) (12)

La définition de l'Ordre des pharmaciens est la suivante : un biosimilaire est semblable au produit biologique innovant, et son AMM est fondée en partie sur des données d'innocuité et d'efficacité préexistantes que l'on jugerait pertinentes en raison d'une similarité établie avec un médicament biologique de référence. (13)

La lecture des définitions des différentes agences permet de constater qu'il n'existe pas de définition universelle du biosimilaire.

2.3. Produit biologique de référence (PBR)

D'après Santé Canada, un PBR est un médicament biologique autorisé après l'examen, dans le cadre d'études de similarité, d'un ensemble complet de données cliniques et non cliniques, et de données concernant les attributs de qualité, pour comparer la similarité du biosimilaire au PBR. (8)

Parmi les définitions des autres agences, notons la notion de médicament servant de comparateur de biosimilaires et la notion que le PBR a obtenu une autorisation de mise en marché à la suite de l'évaluation des données de qualité, d'innocuité et d'efficacité. (2) (11) (12)

2.4. Médicament générique

D'après Santé Canada, un médicament générique est une reproduction d'un médicament d'origine, connu sous le nom de produit de référence. Le médicament générique contient les mêmes ingrédients médicamenteux que le médicament d'origine et est considéré comme équivalent au produit de référence sur le plan thérapeutique. Il peut exister plusieurs versions génériques d'un même produit de référence. » (15) « Les médicaments génériques sont des produits dérivés chimiquement, qui sont pharmaceutiquement équivalents à des médicaments innovants. » (16) « L'article C.08.001.1 du Règlement sur les aliments et les drogues donne une définition d'un équivalent pharmaceutique : « [...] s'entend d'une drogue nouvelle qui, par comparaison à une autre drogue, contient les mêmes quantités d'ingrédients médicinaux identiques, sous des formes posologiques comparables, mais pas nécessairement les mêmes ingrédients non médicinaux. » (17)

Parmi les définitions libellées d'autres agences, notons les notions importantes de composition qualitative et quantitative, dose, teneur, forme pharmaceutique, innocuité, efficacité et indication identiques. L'AEM et l'ANSM énoncent clairement que des études de biodisponibilité attestent que le produit générique est bioéquivalent au produit d'origine. Notons aussi la prise de position claire de l'OMS, de la FDA et de l'ANSM quant au fait que le médicament générique peut se substituer au produit d'origine. La FDA et l'ANSM énoncent clairement que le médicament générique présentera un effet équivalent et sans différence lorsqu'il remplace le produit d'origine. (18) (19)

La définition de l'OPQ stipule qu'un médicament générique est un médicament qui est réputé contenir les mêmes ingrédients actifs que le médicament de référence et qui satisfait aux mêmes normes de qualité et d'efficacité. L'OPQ évoque dans un guide sur la substitution la possibilité qu'a le pharmacien de substituer des génériques à des médicaments d'origine. (20)

Une comparaison des définitions des agences figure à l'annexe 4.

3. Différences entre biosimilaire et médicament générique

On confond parfois à tort le concept de médicament générique avec celui de médicament biosimilaire. En effet ces deux types de médicaments sont commercialisés après l'arrivée à échéance du brevet de leur médicament de référence. Par contre, le biosimilaire se distingue nettement d'un générique par des différences dans les caractéristiques structurales, les processus de fabrication et le processus d'AMM. (2) (14) Le tableau 1 résume les principales différences entre les génériques et les biosimilaires. (1)

Tableau 1 : Principales différences entre les génériques et les biosimilaires		
	Générique	Biosimilaire
Différences structurales		
Taille	Petite Quelques dizaines ou centaines de daltons	Grande Plusieurs milliers de daltons
Structure	Simple Caractérisation complète	Complexe Caractérisation complète impossible
Potentiel immunogène	Plus faible Petites molécules peu reconnues par le système immunitaire	Plus élevé Grandes protéines capables d'induire une réaction immunitaire
Stabilité	Plus stable	Plus sensible aux variations de l'environnement. Besoin de contrôle de l'entreposage, du transport. Plus sensible aux variations des procédés de fabrication.

Tableau 1 : Principales différences entre les génériques et les biosimilaires		
	Générique	Biosimilaire
Différences dans le processus de fabrication		
Production	Synthèse chimique Copies identiques	Biosynthèse Copies identiques impossibles
Processus de maturation des molécules	Très rare	Systématique
Différences dans le processus d'approbation		
Démonstration en vue de l'AMM	Bioéquivalence Identique au médicament de référence	Biosimilarité Similaire au médicament de référence Tout au long du processus
Équivalence pharmaceutique	Reconnue	Non reconnue
Équivalence thérapeutique	Reconnue	Non reconnue

3.1. Différences structurales

La taille et la structure des molécules biologiques (composant les produits biologiques) diffèrent de celles des molécules chimiques (composant les médicaments génériques) (figure 1). (21) En effet, la molécule biologique est une macromolécule de haut poids moléculaire de structure complexe, alors que la molécule chimique est une petite molécule de structure simple. (22) Les molécules biologiques sont des protéines qui possèdent une organisation spatiale tridimensionnelle devant être conservée pour le maintien de l'activité biologique. (23) Elles ont tendance à former des agrégats entre elles et elles sont sensibles aux changements de leur environnement. Un lot de molécules biologiques est donc composé d'isoformes dont la répartition qualitative et quantitative est plus variable qu'un lot de molécules produites par synthèse chimique, permettant d'obtenir un résultat homogène et reproductible du même principe actif. (2)

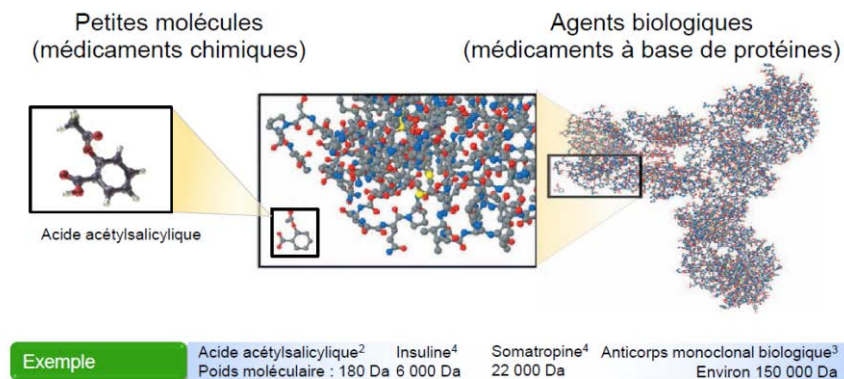


Figure 1 – Différences structurales entre les molécules chimiques et biologiques (21)

3.2. Différences dans les processus de fabrication

La complexité des médicaments biologiques rend leur synthèse par voie chimique impossible. La fabrication de médicaments biologiques nécessite le recours à des biotechnologies plus complexes qu'une synthèse chimique. (24) La variabilité intrinsèque des organismes vivants (ex. : cultures cellulaires, bactéries, levures) impliqués dans la biosynthèse des produits biologiques et la phase de maturation (glycosylation, phosphatation) qui suit la biosynthèse peuvent expliquer les différences dans la structure chimique et l'activité des produits biologiques. (25) De plus, les méthodes d'analyse physico-chimiques et biologiques actuelles ne permettent pas de caractériser les molécules biologiques de façon aussi précise que les molécules chimiques. (26)

Santé Canada mentionne qu'en ce qui concerne spécifiquement le processus de fabrication des produits biologiques, « toute altération ou modification touchant les matières premières, les procédés de fabrication, l'équipement ou les installations peut avoir des répercussions importantes et inattendues sur les produits intermédiaires et/ou finaux. » (7) À la suite d'une modification apportée à la fabrication, le promoteur d'un biosimilaire, tout comme pour un PBR, doit rétablir la comparabilité du produit obtenu avec le processus modifié et du produit obtenu avec le processus antérieur. (7)

De telles répercussions peuvent être observées pour tout produit biologique, qu'il soit un PBR ou un biosimilaire. L'apparition d'aplasie pure de la lignée érythrocytaire survenue chez 175 patients insuffisants rénaux chroniques ayant reçu de l'Eporex^{md} entre 1998 et 2004 constitue un exemple d'une conséquence liée à une modification du procédé de fabrication d'un PBR. Cet effet indésirable imprévu a été attribué à la nouvelle formulation d'Eporex^{md} contenant du polysorbate 80 comme stabilisateur à la place d'albumine. Bien qu'il ait été justifié à ce moment-là, ce changement a entraîné une modification de l'innocuité de l'érythropoïétine. (26)

3.3. Différences dans les processus d'autorisation de mise en marché

Les exigences propres à l'obtention de l'AMM des génériques et des biosimilaires sont réduites par rapport aux exigences requises pour leur médicament de référence. Par contre, les exigences requises pour l'AMM d'un biosimilaire sont plus fortes que celles requises pour un générique. En effet, les biosimilaires ne remplissent jamais toutes les conditions pour être considérés comme des génériques, en raison de différences possibles dans les procédés de fabrication, les matières premières utilisées, les caractéristiques moléculaires et les modes d'action thérapeutiques. Ces différences entre ces trois types de médicaments justifient les différences d'exigences pour le processus d'AMM. (3) (8)

Au Canada, le promoteur d'un médicament générique doit soumettre une « Présentation abrégée de drogue nouvelle » à la Direction générale de la protection de la santé et des aliments de Santé Canada (DGPSA) afin d'obtenir une AMM. Une fois la qualité pharmaceutique reconnue, la démonstration de bioéquivalence avec le médicament de référence démontrée auprès de volontaires sains suffit à la présentation d'une demande d'autorisation de mise en marché et à l'obtention d'une reconnaissance de l'interchangeabilité avec le produit de référence. Aucune démonstration clinique de l'efficacité ou de l'innocuité n'est généralement requise. (15)

Toutefois, le promoteur d'un biosimilaire doit soumettre une « Présentation de drogue nouvelle ». (7) Les données que doit fournir le promoteur en vue de l'obtention de l'AMM d'un biosimilaire sont plus élaborées que les données exigées pour les génériques, mais

plus réduites que celles exigées pour les PBR. En effet, les données non cliniques et cliniques fournies par le promoteur d'un biosimilaire sont moindres que pour le PBR (ex. : plus petites études, pas d'études de phase II). Le fondement de l'acceptation d'un ensemble réduit de données non cliniques et cliniques pour la mise en marché d'un biosimilaire repose sur la présentation des similarités entre le biosimilaire et le PBR. En plus des informations standards, Santé Canada exige des études qui démontrent la similarité du biosimilaire à son PBR dans le but de déterminer si le biosimilaire et le PBR sont très comparables sur le plan de la qualité et donc probablement comparables sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. La similarité des attributs qualitatifs ne signifie pas que les deux produits sont identiques, mais qu'ils sont plutôt très similaires. À la suite de la démonstration de similarité, Santé Canada considère que les connaissances présentées sont suffisantes pour prédire que toute différence sur le plan des attributs de qualité ne devrait avoir aucun effet négatif sur l'innocuité ou l'efficacité du biosimilaire et que les données provenant d'études non cliniques et cliniques menées précédemment sur le PBR s'appliquent également au biosimilaire. L'avis de conformité lié à l'AMM par Santé Canada comporte une déclaration d'équivalence d'un médicament générique à un médicament de référence canadien, alors qu'il s'agit d'une déclaration de biosimilarité dans le cas d'un biosimilaire. (15) (7) La détermination finale de la similarité par l'agence réglementaire est fondée sur un ensemble complet de données, qui peut être différent selon le médicament visé par la demande d'AMM, mais qui inclut les données provenant d'études comparatives structurelles, fonctionnelles, non cliniques, des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie sur des sujets humains ainsi que sur des études cliniques. Les biosimilaires dont les attributs qualitatifs sont nettement différents de ceux du PBR ne sont pas admissibles au processus d'autorisation réduit des biosimilaires. (7) Le tableau 2 présente les types de données exigées en vue de l'obtention d'une AMM. (2)

Tableau – 2 Comparaison des données requises en vue de l'obtention d'une autorisation de mise en marché des génériques et des biosimilaires		
	Générique	Biosimilaire
Information standard	•	•
Exercice de comparabilité		•
Données non cliniques		•
Bioéquivalence clinique	•	•
Efficacité clinique		•
Sécurité clinique		•
Exigences	- étude de phase I - plan de pharmacovigilance	- étude de phase I - étude de phase III - plan de gestion des risques et de pharmacovigilance

Notes :

Information standard : données sur la chimie (caractérisation des propriétés physico-chimiques, biologiques et immunochimiques), pureté, stabilité, analyses portant sur les étapes du processus de fabrication, éléments du contrôle de qualité pour le maintien de la qualité. Ces données sont les mêmes que pour un PBR.

Exercice de comparabilité : caractérisation côte à côte détaillée du biosimilaire et du PBR. Il porte essentiellement sur les mêmes éléments que l'information standard. Il est effectué sur de multiples lots afin de dresser un aperçu des écarts dans la variabilité. Confirmation ou ajustement des points de contrôle

critiques du procédé de fabrication visant à maintenir les attributs qualitatifs, détermination du type et de l'ampleur des données à obtenir avec les études non cliniques et cliniques.

SECTION 2. CADRE RÉGLEMENTAIRE

On reconnaît que la démonstration de la similarité des attributs de qualité permet de prendre en considération les données provenant d'études non cliniques et cliniques menées sur le PBR pour les appliquer directement au biosimilaire. Par contre, des études non cliniques et cliniques sont nécessaires pour mener à la détermination finale de la similarité. Le promoteur doit présenter un programme d'études complétant l'exercice de détermination de la similarité et visant à décrire les secteurs potentiels d'incertitude résiduelle, capable de déceler les différences importantes. Ce programme varie selon la classe de médicaments, l'index thérapeutique, le type et le nombre d'indications visées par la demande d'AMM. Des consultations entre le promoteur et Santé Canada sont recommandées tout au long du processus.

1. Détermination finale de la similarité et plan de gestion des risques

L'Union européenne a servi de modèle au Canada pour la mise en place de la législation sur les biosimilaires. Ainsi, les principes scientifiques de démonstration de la biosimilarité établis par Santé Canada ressemblent à ceux décrits par l'AEM. En vue de l'obtention de l'AMM, le biosimilaire doit être similaire à son PBR tout au long du processus, de la fabrication à l'obtention des données cliniques d'efficacité et d'innocuité. (8, 28, 29, 30)

Études non cliniques : Le nombre d'études nécessaires pour démontrer la comparabilité des attributs de qualité dépend de différents éléments, dont la nature du biosimilaire et la disponibilité de techniques d'analyse permettant de détecter les divergences. Les études de caractérisation portent à la fois sur les caractéristiques de la molécule (propriétés physico-chimiques, activité biologique, propriétés immuno-chimiques, pureté, impuretés, contaminants, qualité, quantité, stabilité) et sur son procédé de fabrication (description et points de contrôle critiques assurant la qualité du biosimilaire). L'aperçu des écarts s'obtient par l'étude de plusieurs lots du biosimilaire et de son PBR. L'étude de tous les lots n'est pas nécessaire. Les études *in vitro* concernent les aspects pharmacologiques du biosimilaire (fixation de la molécule sur les récepteurs cibles) et toxicologiques. Les études *in vivo* peuvent ne pas être nécessaires avant les essais cliniques du biosimilaire si les études comparatives structurelles, fonctionnelles et non cliniques *in vitro* ont été jugées satisfaisantes et qu'aucun problème pouvant empêcher l'administration du biosimilaire à l'humain n'a été trouvé. Ces études sont réalisées sur les animaux et comparent les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques. Il appartient au promoteur de biosimilaires d'utiliser des méthodes d'analyse adéquates permettant de mettre en évidence des différences pertinentes pouvant influencer la qualité du produit et donc potentiellement son efficacité, son innocuité ou son immunogénicité. Le degré de similarité analytique et biologique détermine la portée et l'ampleur des données provenant d'études non cliniques et d'études cliniques. (7) (29)

Les études cliniques comparatives visent à démontrer qu'il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes entre le biosimilaire et son PBR et qu'elles concluent toutes au maintien de la similarité. Selon Santé Canada, elles devraient être effectuées auprès de la population la plus sensible et évaluer un paramètre d'efficacité pertinent et sensible pour détecter les différences potentielles.

Études cliniques de phases I et III : Études englobant des études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité. Elles sont effectuées auprès de sujets atteints de maladies correspondant aux indications faisant l'objet de la demande d'AMM. Selon Santé Canada, une étude clinique sur l'efficacité n'est pas toujours nécessaire, par exemple, lorsqu'un paramètre pharmacodynamique pertinent sur le plan clinique entre en jeu. Dans ce cas, une justification scientifique est nécessaire, et des données sur l'innocuité et sur l'immunogénicité sont toujours requises. La méthodologie des essais doit viser une sensibilité suffisante pour écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives dans des marges de comparabilité prédéfinies. Afin de pouvoir écarter de façon clinique les différences significatives entre le biosimilaire et le PBR, le promoteur doit prendre en compte les caractéristiques de la population étudiée, la durée, la voie, la posologie, les paramètres cliniques, le moment de l'évaluation et les risques d'immunogénicité lors des essais cliniques présentés en vue de l'obtention d'une AMM. Pour vérifier l'innocuité, le promoteur doit effectuer une comparaison de la nature, de la gravité et de la fréquence des réactions indésirables associées au biosimilaire et au PBR. (7) (28)

Études cliniques évaluant l'immunogénicité : Le but des études comparatives sur l'immunogénicité vise à écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives en ce qui a trait à l'immunogénicité entre le biosimilaire et le PBR. Dans le cas des médicaments biologiques, les études cliniques évaluant l'immunogénicité sont indispensables en raison de la faible valeur prédictive des essais non cliniques d'immunogénicité faites sur l'homme, des différences entre le système immunitaire humain et animal. Le promoteur doit rechercher l'apparition d'anticorps pouvant avoir des effets sur l'innocuité ou l'efficacité, par exemple en altérant les paramètres pharmacocinétiques, en induisant une anaphylaxie ou en neutralisant le produit. Les études devraient permettre de caractériser l'incidence et l'ampleur des anticorps antimédicament (ACAM), le temps de formation des ACAM, leur persistance et leur effet sur l'innocuité et l'efficacité. Les facteurs tels que la compétence immunitaire, l'emploi antérieur ou concomitant d'immunosuppresseurs et les données historiques connues du PBR doivent être pris en considération. Santé Canada mentionne que, puisque l'analyse de l'immunogénicité se déroule généralement dans le cadre d'études comparatives fondamentales de l'innocuité et de l'efficacité, ces facteurs doivent être pris en compte lors de la conception des études cliniques visant à démontrer la biosimilarité. Un test de dépistage des ACAM évalue aussi l'existence de réactivité croisée pour démontrer la réactivité croisée des ACAM contre le biosimilaire et le PBR. Tout écart devrait être justifié. Santé Canada mentionne que, si les données d'immunogénicité sont source de préoccupation, il peut exiger la prolongation des essais cliniques afin d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et l'innocuité avant l'octroi de l'AMM. Il est également possible qu'il exige un plan de gestion des risques détaillé après la commercialisation. De plus, le promoteur de biosimilaires doit fournir des recommandations basées sur l'expérience clinique permettant au clinicien de gérer les effets de l'immunogénicité au cas où ils se manifesteraient. (7) (28) (30)

Études cliniques évaluant l'innocuité : Santé Canada recommande au promoteur d'effectuer une comparaison de la nature, de la gravité et de la fréquence des réactions indésirables. Le nombre de patients et la durée de l'étude devraient permettre d'écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives en termes d'innocuité (7).

Études cliniques de phase II : Études permettant de déterminer les doses idéales. Elles ne sont pas exigées pour l'AMM des biosimilaires.

Plan de gestion des risques et pharmacovigilance : Avant l'obtention de l'AMM, le promoteur doit présenter un plan de pharmacovigilance et de gestion des risques élaboré en collaboration avec Santé Canada. Ce plan doit pouvoir détecter et suivre les problèmes inhérents, connus ou potentiels, relatifs à l'innocuité du biosimilaire. Il doit être conçu pour déceler les problèmes d'innocuité pouvant résulter du profil d'impuretés et des autres caractéristiques d'un biosimilaire. Il doit inclure le maintien de l'évaluation de l'immunogénicité non désirée et de son importance clinique après l'obtention de l'AMM. Le plan doit être mis en place et peut être maintenu pendant toute la période de commercialisation du biosimilaire. (7) (28)

L'annexe 5 illustre les méthodologies des études cliniques comparatives qu'exigent d'un promoteur Santé Canada et l'AEM pour la détermination de la similarité entre le biosimilaire et son PBR en vue de l'obtention d'une AMM. (7) (28)

Après l'obtention de l'AMM : La désignation de biosimilaire est maintenue pendant toute la durée de vie du produit. Selon Santé Canada, le biosimilaire est considéré comme un nouveau produit biologique et doit respecter le cadre réglementaire applicable, dont le signalement des effets indésirables et des mises à jour périodiques des renseignements sur l'innocuité ou sur l'évaluation des avantages et des risques. Des modifications apportées au processus de fabrication du biosimilaire ou du PBR sont possibles après l'obtention de l'AMM, sans exigence d'une nouvelle démonstration de similarité du biosimilaire au PBR.

2. Substitution

2.1. Définitions : substitution, interchangeabilité et termes associés

Il n'existe pas de définition universelle des notions de « substitution » et d'« interchangeabilité ». Parfois, les utilisateurs confondent ces termes. Certaines définitions font un lien avec l'utilisation de médicaments génériques et ne sont donc pas totalement adaptées à la situation engendrée par la disponibilité des biosimilaires. En l'absence de définition des agences Santé Canada, OMS et AEM, nous présentons les définitions de la Commission européenne, de la FDA et de l'OPQ.

a) Substitution

Selon la Commission européenne, « la substitution est une pratique selon laquelle un produit autre que celui spécifié sur l'ordonnance est remis au patient, sans obtenir au préalable le consentement du médecin ». (31)

Selon le *Guide sur la substitution en pharmacie* de l'OPQ, la substitution est « l'exécution d'une ordonnance en utilisant un produit pharmaceutique dont le nom commercial est différent de celui prescrit mais dont la dénomination commune est la même ». (20)

Ces deux définitions sont semblables, car elles font appel à une action entreprise par le pharmacien sans obtention préalable de l'accord du prescripteur.

b) Interchangeabilité

Selon Santé Canada, l'interchangeabilité renvoie en général à la capacité [du] patient de [remplacer] un médicament [par un] équivalent [avec l'aide] d'un pharmacien, sans [intervention] du médecin qui a rédigé l'ordonnance. (32)

Selon la Commission européenne, l'interchangeabilité est « une pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur ». (31)

Selon la FDA, un produit biologique interchangeable est un produit démontré biosimilaire à un produit de référence, qui remplit des critères supplémentaires d'interchangeabilité. Les conditions que doit remplir un biosimilaire pour être considéré comme interchangeable sont les suivantes : la biosimilarité doit être démontrée, le biosimilaire doit produire le même effet clinique que le PBR sur n'importe quel patient. De plus, quand un biosimilaire est administré plus d'une fois à un patient, les risques en termes de sécurité et de perte d'efficacité en cas d'alternance ou de substitution du biosimilaire et du PBR ne doivent pas dépasser les risques d'utilisation du PBR sans alternance ou substitution (« *alternating or switching* »). (33)

Selon l'OPQ, l'interchangeabilité caractérise la situation de deux médicaments jugés bioéquivalents ou [dont] des études cliniques comparatives n'ont pu démontrer de différences significatives entre eux. (20)

Ces quatre définitions sont semblables, car elles font appel à la notion d'équivalence thérapeutique, c'est-à-dire que, pour être interchangeables, les deux médicaments concernés doivent produire les mêmes effets cliniques. Par contre, elles diffèrent sur le plan de la personne autorisée à procéder au changement et aux critères permettant de reconnaître l'interchangeabilité. La définition de la FDA est la plus détaillée. La définition de Santé Canada correspond aux définitions du terme « substitution » rapportées à la section précédente.

c) Autres termes associés

Substitution thérapeutique « *switch* »

Selon la Commission européenne, la substitution thérapeutique ou « *switch* » est une « décision du médecin traitant d'échanger un médicament contre un autre avec le même objectif thérapeutique pour les patients en cours de traitement. » (31)

Selon un rapport de 2014 du Commissaire à la santé et au bien-être du Québec relevant du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et portant sur l'état de la situation des médicaments d'ordonnance au Québec, la substitution thérapeutique est un « acte fait par un pharmacien, permettant de substituer un médicament de composition chimique différente de celle prescrite, mais appartenant à la même classe pharmacologique ou thérapeutique que le médicament originalement prescrit ». L'OPQ n'a pas publié de définition officielle de la substitution thérapeutique, mais il a été consulté lors de l'élaboration du rapport. (34) Au Québec, la substitution thérapeutique pourrait signifier le remplacement d'un médicament par un autre de dénomination commune différente.

« *Switching* » ou « échanger »

Selon la FDA, « *switching* » signifie échanger un PBR contre son biosimilaire ou inversement. Au sens large, cela implique aussi le changement d'un biosimilaire pour un autre biosimilaire, tous deux étant des versions différentes d'un même PBR ainsi

que le changement entre deux versions d'un même PBR (ex. : à partir de deux lots différents ou de deux processus de fabrication différents (ex. : changement de lieu de production). Le risque de remplacer le produit de référence par le biosimilaire devrait être égal ou moindre au risque de remplacer une version d'un PBR par une autre version du même PBR. (33) (35) (36)

« Alterning ou alternation » ou « alterner ou alternance »

Selon la FDA, « *alterning* » se rapporte au remplacement d'un PBR par un biosimilaire, puis au retour au produit de référence ou au remplacement du biosimilaire par un produit de référence, puis au retour au biosimilaire. Le risque induit par l'alternance entre le biosimilaire et le produit de référence devrait être égal ou moindre au risque sans alternance. (33) (35) (36)

« Drug prescribability »

Interchangeabilité de médicaments lors de la primo-prescription. Par exemple, dans un scénario où un patient n'a encore jamais reçu le médicament, que ce soit le biosimilaire ou le médicament de référence, il est considéré comme vierge de tout traitement. Le médecin est donc libre de prescrire le médicament biologique de référence ou le biosimilaire à condition que les médicaments présentent un profil d'innocuité et d'efficacité satisfaisants. (35) (37)

« Drug switchability »

Interchangeabilité de médicaments au cours d'un renouvellement de prescription. Par exemple dans un scénario où le patient est déjà sous traitement et qu'un changement de médicament a lieu. Les deux médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques. (35) (37)

Équivalence thérapeutique

Selon la FDA, on peut reconnaître un médicament comme l'équivalent thérapeutique d'un médicament de référence à condition qu'il en ait le même profil d'innocuité et d'efficacité et qu'il ait démontré son équivalence pharmaceutique au produit de référence. (38) Des études de biodisponibilité doivent aussi avoir démontré qu'il est bioéquivalent au produit de référence. (26)

Équivalence pharmaceutique

Selon la FDA, un médicament peut être reconnu comme un équivalent pharmaceutique à condition qu'il en ait la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration. (38)

2.2. Position des agences

Au Canada, aux États-Unis et en Europe, la réglementation concernant la substitution n'est pas du ressort des agences réglementaires. L'AEM précise qu'il revient à chaque pays de mettre en place les mesures nécessaires pour encadrer la substitution des biosimilaires. Aux États-Unis, il appartient à chaque État de définir le cadre réglementaire de la substitution. Au Canada, cette réglementation est de juridiction provinciale. Une comparaison des positions des agences est présentée à l'annexe 4. De plus, à titre d'exemples, les données historiques des prises de position des agences réglementaires et d'évaluation pour l'inflximab et le filgrastim sont présentées aux annexes 8 et 9.

Selon Santé Canada, la FDA, l'AEM et l'ANSM, la mise en marché d'un biosimilaire dont la biosimilarité avec un PBR a été démontrée et qui a obtenu une AMM ne signifie pas qu'il soit automatiquement interchangeable avec le PBR. En effet, puisqu'un biosimilaire ne peut être strictement identique au PBR, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques, qui sont leurs copies, ne peut pas s'appliquer automatiquement. Bien que la biosimilarité soit un prérequis à l'interchangeabilité ou à la substitution, la démonstration de la biosimilarité entre un biosimilaire et un PBR ou un autre biosimilaire ne signifie pas qu'ils soient automatiquement interchangeables ou substituables. (2) (8) (11) (12)

Au Canada, aux États-Unis et en Europe, les agences réglementaires ne recommandent pas la substitution automatique des biosimilaires à leurs PBR. Bien que la substitution des biosimilaires ne soit pas d'emblée recommandée, elle n'est pas pour autant interdite, à condition qu'elle soit encadrée.

a) Au Canada

I. Santé Canada

Selon Santé Canada, l'AMM d'un produit à titre de biosimilaire ne constitue pas une déclaration d'équivalence thérapeutique ou pharmaceutique avec le PBR. En effet, Santé Canada stipule que les biosimilaires sont des drogues nouvelles qui ne sont pas déclarées comme équivalant à leur PBR ni sur le plan pharmaceutique ni sur le plan thérapeutique. Au Canada, l'autorisation de déclarer deux produits interchangeables revient à chaque province et territoire en fonction de ses propres règles. Alors que les produits génériques sont considérés comme des produits pharmaceutiquement équivalents à des médicaments originaux, il est impossible de démontrer que deux médicaments biologiques sont pharmaceutiquement équivalents. L'équivalence thérapeutique applicable aux médicaments génériques, basée sur une démonstration de bioéquivalence, ne peut être directement appliquée aux biosimilaires, pour lesquels les critères de détermination de l'équivalence thérapeutique sont nécessairement plus complexes. Cela devrait guider la prise de décision concernant l'interchangeabilité et la substituabilité.

À titre d'organisme fédéral responsable de la réglementation des produits pharmaceutiques, Santé Canada a été mandaté pour examiner les données présentées à l'appui de l'interchangeabilité thérapeutique et formuler une recommandation sur l'aspect sécuritaire et efficace de cette pratique. Il est possible d'avoir recours à des études cliniques spécialisées pour appuyer l'interchangeabilité thérapeutique. (8) Toutefois, de telles études sont généralement rares, et leur pertinence pourrait être de courte durée. En effet, au fil du temps, à mesure que les promoteurs du biosimilaire et du PBR apportent au produit leurs propres modifications, indépendantes du processus de fabrication, des différences ayant une incidence sur les produits pharmaceutiques peuvent apparaître. C'est pourquoi, Santé Canada n'est pas favorable à la substitution automatique d'un PBR par son biosimilaire. Santé Canada fait valoir actuellement qu'il n'appartient pas au gouvernement fédéral de déclarer que deux produits peuvent faire l'objet d'une substitution automatique et recommande que les médecins ne prennent que des décisions parfaitement éclairées concernant l'interchangeabilité thérapeutique. (39-44) Dans la mise à jour de sa ligne directrice de novembre 2016, Santé Canada précise que, pour un patient déjà traité au moyen d'un PBR, « le changement renvoie de façon générale à un changement unique d'un PBR à un biosimilaire ». Santé Canada recommande que « la décision de changer le traitement d'un patient en passant d'un PBR à un biosimilaire soit prise par

le médecin traitant, en consultation avec le patient et en tenant compte des politiques de l'administration concernée. » (32)

À l'heure actuelle, la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada considère que le processus de réglementation est provisoire et en évolution. Il semble que cette direction déploie actuellement des efforts pour élaborer un cadre de réglementation exhaustif des biosimilaires, qui porterait sur les questions réglementaires, juridiques et scientifiques liées aux biosimilaires. Le processus réglementaire actuel est donc considéré comme provisoire et en évolution. (8)

II. Agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies

Pour l'ACMTS, les données cliniques réduites présentées pour évaluer l'efficacité des biosimilaires et pour mener une analyse pharmacoéconomique robuste, de même que l'application d'une extrapolation des données d'une indication à d'autres indications, constituent des [enjeux] liés aux biosimilaires. Pour pallier ces difficultés, l'ACMTS a décidé de produire des évaluations de médicaments (Common Drug Review) spécifiques aux biosimilaires et effectuées dans le cadre de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM). Un programme pilote d'évaluation des biosimilaires a été lancé en 2009. (51-53)

C'est le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) qui émet les recommandations basées sur les évaluations du PCEM. En se basant sur des résultats d'études cliniques évaluées, le CCEM « propose d'étudier la possibilité de faire passer les patients de Lantus^{md} à Basaglar^{md}, et de Neupogen^{md} à Grastofil^{md} d'un commun accord entre le patient et son médecin ». Le clinicien expert consulté pour le Basaglar^{md} estime que le passage à Basaglar^{md} « est, tout compte fait, sans risque ». (57) (60) (61)

Dans le cas de l'Omnitrope^{md}, le CCEM ne propose pas d'étudier la possibilité de substitution au PBR, en partie en raison d'un manque de données comparatives avec d'autres produits disponibles et en partie en raison des différences existant sur le plan de la forme, du contenu en excipient, du dispositif d'administration, de la posologie recommandée, ce qui complexifie le passage d'un produit de somatotrophine à un autre. (59)

Les deux évaluations du CCEM concernant l'Inflectra^{md}, biosimilaire du Remicade^{md}, n'ont pas mené à la recommandation d'évaluer la possibilité d'une substitution. On relève plusieurs éléments préoccupants provenant des patients et des médecins, dont la pertinence d'une substitution pour les patients bien stabilisés, le manque de comparaison directe entre PBR et biosimilaire, le manque de données sur le long terme et la nécessité de consentement avant la substitution. Dans un rapport de réponse rapide, l'ACMTS conclut que les données actuelles ne permettent pas de cerner adéquatement les effets d'une substitution entre le biosimilaire et le PBR de l'infliximab, en particulier sur le plan de l'efficacité et du développement d'ACAM à long terme ainsi que du point de vue économique. (54-56)

Concernant le Brenzys^{md}, biosimilaire de l'étanercept, le CCEM a recommandé que ce biosimilaire soit remboursé par les agences d'assurances. Aucune mention de substitution n'est évoquée dans sa recommandation finale. (58)

Pour l'ACMTS, les prises de position sur la substitution et l'interchangeabilité ne sont pas de son ressort et doivent être établies par les régimes d'assurances de médicaments. En date du présent document, l'ACMTS n'a émis aucun avis sur l'interchangeabilité des biosimilaires dans les évaluations qu'elle a effectuées. (51-61)

b) Au Québec

Au Québec, en plus du cadre établi par Santé Canada, les cadres établis par le ministre de la Santé et des Services sociaux et par l'OPQ doivent être pris en considération pour la détermination des modalités de substitution. Les listes des médicaments publiées par la RAMQ recensent les médicaments autorisés par le ministre. (6) Il est aussi nécessaire de consulter les évaluations des organismes d'évaluation non réglementaires, comme l'Association canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Les directives de l'OPQ en matière de substitution encadrent les droits et les obligations des pharmaciens lors de toute substitution. À noter que l'OPQ n'a pas émis de lignes directrices ni de recommandations quant aux modalités de substitution des biosimilaires à leur PBR. En effet, tel que nous le rapportons ci-après, les textes existants ont été rédigés avant l'avènement des biosimilaires sur le marché québécois et n'abordent pas cette nouvelle réalité de façon spécifique.

III. Ordre des pharmaciens du Québec

Selon l'article 21 de la Loi modifiant la Loi sur la pharmacie (Loi 41), un pharmacien « doit exécuter une ordonnance suivant sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée par l'auteur de l'ordonnance lorsque la situation de la personne le requiert. » (45)

Dans son *Guide sur la substitution* (1994), l'OPQ mentionne que : « Ni le gouvernement du Canada ni celui du Québec n'assument actuellement la responsabilité de déterminer l'équivalence thérapeutique des médicaments comportant le même ingrédient actif. » (20) Lors de l'exécution d'une ordonnance, le pharmacien assume donc la responsabilité de choisir un médicament capable de produire le résultat thérapeutique attendu. Le *Guide* précise aussi que « la substitution ne peut s'effectuer sur la base des seuls facteurs économiques; les considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques doivent également être prises en compte ». Le pharmacien doit favoriser le meilleur choix thérapeutique dans chaque situation clinique en tenant compte de l'état du patient, du médicament [concerné], [du début] ou [de la] poursuite d'une pharmacothérapie ».

L'article 17 de la Loi sur la pharmacie (Loi 41) portant sur les activités réservées au pharmacien fait la différence entre la substitution en cas de rupture d'approvisionnement et la substitution de médicaments génériques. Il appartient au pharmacien de « substituer au médicament prescrit, en cas de rupture d'approvisionnement complète au Québec, un autre médicament de même sous-classe thérapeutique, suivant les conditions et les modalités déterminées par règlement ». (45)

D'après le rapport sur l'état de la situation des médicaments d'ordonnance au Québec (34), la substitution est dite substitution générique si elle correspond à un « acte fait par un pharmacien permettant de substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même. Il s'agit généralement de substituer un médicament générique au médicament breveté prescrit. » La substitution est dite substitution thérapeutique si elle correspond à un « acte fait par

un pharmacien permettant de substituer un médicament de composition chimique différente de celle prescrite, mais appartenant à la même classe pharmacologique ou thérapeutique que le médicament originalement prescrit. »

L'OPQ n'a pas statué sur les enjeux liés aux biosimilaires auprès de ses membres.

IV. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux et inscription aux listes des médicaments publiées par la RAMQ

Le processus d'évaluation d'un biosimilaire par l'INESSS est identique à celui d'un nouveau médicament. En l'absence de données cliniques probantes à analyser, l'INESSS ne prend pas position sur l'interchangeabilité du PBR et du biosimilaire. En date du présent document, l'INESSS n'a émis aucun avis quant à l'interchangeabilité des biosimilaires dans les évaluations qu'elle a effectuées.

L'encadrement de la substitution des biosimilaires est une compétence provinciale (32). À ce jour, le ministre responsable des listes des médicaments ne s'est pas encore prononcé sur la possibilité de substitution des médicaments biologiques de référence par des biosimilaires. Tout comme pour les génériques, l'inscription d'un biosimilaire aux listes des médicaments du régime général n'a pas pour but d'établir l'interchangeabilité d'un médicament donné avec d'autres produits inscrits à ces listes. (46-48) Il appartient au pharmacien de substituer un produit en accord avec les lois professionnelles en vigueur au Québec et d'informer les patients sur le médicament prescrit.

V. Régie de l'assurance maladie du Québec et remboursement

Les principes de remboursement des biosimilaires inscrits aux listes des médicaments publiées par la RAMQ sont les mêmes que pour l'ensemble des médicaments assurés. En milieu communautaire, c'est la méthode du prix le plus bas qui est appliquée. Parmi les produits de même dénomination commune, c'est donc le produit dont le prix est le plus bas qui sera remboursé, sauf exception. Dans le cas d'un PBR dont le prix est plus élevé que celui de son biosimilaire, le remboursement du médicament innovateur ne se fera que si la mention « Ne pas substituer » inscrite par le prescripteur est accompagnée d'un code justificatif qui correspond à des considérations thérapeutiques reconnues et spécifiques à la condition du patient. En l'absence de considérations thérapeutiques reconnues, la personne assurée qui le désire pourra obtenir le PBR malgré l'existence d'un biosimilaire moins cher, mais elle devra s'acquitter de la différence de coût entre le PBR et le prix le plus bas du biosimilaire. En effet, le coût remboursé correspondra au prix le plus bas des différentes marques de commerce de médicaments d'un même principe actif. Ces nouvelles règles concernant le recours à la mention « Ne pas substituer » sont entrées en vigueur le 24 avril 2015 pour les nouvelles ordonnances et le 1^{er} juin 2015 pour les renouvellements d'ordonnances. (49)

À noter que le Québec vient de rejoindre l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP), ce qui lui permettra de participer au processus national de négociation sur les PBR et les biosimilaires afin d'obtenir une réduction transparente de leur prix et d'y accroître l'accès aux patients. (50)

Une vision provinciale globale, alliant les milieux hospitaliers et communautaires permettrait d'uniformiser les prises de décisions des différents professionnels concernés et de réduire les risques liés à l'alternance.

VI. Chefs des départements de pharmacie et comités de pharmacologie

Le chef du département de pharmacie est responsable de la sélection des médicaments pour leur utilisation courante dans le centre après consultation du comité de pharmacologie. Un des rôles du comité de pharmacologie est de conseiller le chef du département de pharmacie dans la sélection des médicaments d'utilisation courante dans le centre à partir de la liste visée à l'article 116 de la Loi, en fonction de leur dénomination commune, de leur teneur et de leur forme pharmaceutique. Il doit aussi conseiller le chef du département de pharmacie sur les règles d'utilisation des médicaments dans le centre. Pour faciliter l'usage optimal des médicaments, certains CHU appliquent occasionnellement la substitution automatique. Selon les cas, des discussions avec les équipes médicales concernées et avec les membres du comité de pharmacologie précèdent l'application de ces substitutions. L'élaboration de règles d'utilisation ou de feuilles d'ordonnances uniformisées peut venir en appuyer l'application. Une démarche semblable pourrait être élaborée pour les biosimilaires. Dans ce contexte, la substitution automatique renvoie au droit du pharmacien de substituer un médicament par un autre pour toute la patientèle hospitalisée soumise à une règle autorisée du Comité des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) (sur recommandation du comité de pharmacologie) dans un établissement.

c) À l'étranger

I. Autres provinces canadiennes

Le tableau suivant illustre la place reconnue des biosimilaires par les agences réglementaires d'autres provinces canadiennes. La consultation des sites des agences de remboursement des provinces citées n'a pas permis de trouver des recommandations portant sur la substitution des biosimilaires à leur PBR.

Tableau 3 – Position des provinces canadiennes sur les biosimilaires autorisés au Canada	
Ontario (62-66)	<p>Inflectra^{md} Statut : médicament à usage limité (février 2016) Indications : forme grave de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, confirmés par des critères cliniques établis. Autres indications (ex. : maladies inflammatoires intestin) non reconnues. (idem à Remicade^{md}) Patientèle : - tout nouveau patient doit utiliser Inflectra^{md} - patient pour qui Remicade^{md} est déjà approuvé peut poursuivre et renouveler Remicade^{md}</p> <p>Remicade^{md} Statut : disponible par le Programme d'accès exceptionnel dans certains cas. (été 2016)</p>
	<p>Grastofil^{md} : Doit être prescrit pour tous les débuts de régimes posologiques axés sur le filgrastim. Neupogen^{md} : Encore financé pour les patients ayant déjà commencé une thérapie. (22 décembre 2016)</p>
	<p>Genotropin^{md} : disponible par le Programme d'accès exceptionnel Omnitrope^{md} : disponible par le Programme d'accès exceptionnel</p>
	<p>Lantus^{md} : pas de restriction Basaglar^{md} : non inscrit</p>
	<p>Les biosimilaires ne sont pas accessibles pour une revue en tant que produits interchangeables (69)</p>
Alberta (67) (68)	<p>Inflectra^{md} Statut : « <i>special authorization</i> » Indications : Tout nouveau patient (avril 2016). Forme grave de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, confirmés par des critères cliniques établis. Tout nouveau patient pour maladies inflammatoires intestin). (décembre 2016)</p> <p>Remicade^{md} Statut : « <i>special authorization</i> » Indications : patients considérés comme « répondeurs » par des critères cliniques établis. Les patients non répondeurs ne peuvent pas</p>
	<p>Les biosimilaires ne sont pas accessibles pour une revue en tant que produits interchangeables (69)</p>

Tableau 3 – Position des provinces canadiennes sur les biosimilaires autorisés au Canada	
	<p>passer du PBR au biosimilaire (ou vice-versa). (1^{er} décembre 2016)</p> <p>Grastofil^{md} : en réévaluation janvier 2016 Neupogen^{md} : « <i>special authorization</i> »</p> <p>Genotropin^{md} : « <i>special authorization</i> » Omnitrope^{md} : « <i>special authorization</i> »</p> <p>Lantus^{md} : pas de restriction Basaglar^{md} : non inscrit</p>
Saskatchewan (70-72)	<p>Trois biosimilaires reconnus.</p> <p>Inflectra^{md} Statut : « <i>exception drug</i> » Indications : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite psoriasique et psoriasis en plaques, confirmés par des critères cliniques établis. Autres indications (ex. : maladies inflammatoires intestinales) non reconnues. (contrairement à Remicade^{md}) Remicade^{md} Statut : « <i>exception drug</i> » Les patients non répondeurs ne peuvent pas passer du PBR au biosimilaire (ou vice-versa). Grastofil^{md} et Neupogen^{md} : reconnus pour les mêmes indications.</p> <p>Genotropin^{md} : « <i>exception drug</i> » Omnitrope^{md} : « <i>exception drug</i> » Reconnus pour les mêmes indications.</p> <p>Glusiline^{md} : pas de restriction Basaglar^{md} : non inscrit</p>
Colombie-Britannique (73-75)	<p>Trois biosimilaires reconnus. Inflectra^{md} et Grastofil^{md} privilégiés en début de thérapie.</p> <p>Inflectra^{md} : Statut : inscrit « <i>limited coverage drug</i> » Indications : tout nouveau patient Remicade^{md} : Statut : inscrit « <i>limited coverage drug</i> » Indications : poursuite de traitement des pathologies rhumatologiques et intestinales, sauf colite ulcéreuse</p> <p>Grastofil^{md} : Statut : « <i>limited coverage drug</i> » Indications : tous les débuts de régimes posologiques axés sur le filgrastim. Les patients voulant passer au Grastofil^{md} en cours de traitement peuvent le faire sans présenter de nouvelle demande d'autorisation.</p>

Tableau 3 – Position des provinces canadiennes sur les biosimilaires autorisés au Canada

	<p>Neupogen^{md} : Statut : « <i>limited coverage drug</i> » Indications : patients ayant déjà commencé une thérapie. (31 janvier 2017)</p>
	<p>Omnitrope^{md} : Statut : « <i>limited coverage drug</i> ». Mêmes critères que les autres produits de somatotrophine.</p>

II. Aux États-Unis

Un produit biologique interchangeable peut être substitué au produit de référence par un pharmacien sans l'intervention du prescripteur ayant prescrit le produit de référence. La FDA précise qu'une AMM peut être accordée à des produits biosimilaires et à des produits biologiques interchangeables et que dans les deux cas, les patients et les professionnels de la santé peuvent être autant rassurés sur l'innocuité et sur l'efficacité de ces deux types de produits que pour leurs produits de référence. (76)

En mars 2010, le « *Public Health Service Act* » a été amendé par la publication du « *Patient Protection and Affordable Care Act* », incluant le « *Biologics Price Competition and Innovation Act* ». Ce texte de loi spécifie la distinction entre les notions de biosimilarité et d'interchangeabilité. Il décrit les modalités de démonstration de la biosimilarité et prévoit un processus d'approbation spécifique pour les produits biologiques ayant démontré leur biosimilarité ou leur interchangeabilité avec un médicament de référence approuvé par la FDA (33). La FDA a récemment publié le *Purple Book (Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations)* dont le but est de répertorier les produits biologiques biosimilaires (B) et interchangeables (I). (4) La création du *Purple Book* est basée sur le modèle de l'*Orange Book*, qui définit les équivalences thérapeutiques des médicaments chimiques et encadre la substitution des médicaments génériques.

D'après le *Purple Book*, on distingue deux situations :

- Si on juge que le biosimilaire est un produit biologique interchangeable (I), alors la substitution de type même dénomination commune internationale (DCI) est possible à condition d'avoir obtenu le consentement du patient et d'assurer la traçabilité du médicament dispensé. Il n'est pas nécessaire d'aviser le médecin, mais il serait courtois de le faire.
- Si on juge que le biosimilaire n'est pas interchangeable mais qu'il est uniquement biosimilaire (B), alors la substitution ne peut être appliquée qu'à condition d'avoir obtenu le consentement du patient et d'assurer la traçabilité du médicament dispensé. Le médecin doit en être avisé.

La version du 23 novembre 2016 de la liste du Center for Drug Evaluation and Research des produits biologiques référencés (CDER *List of Licensed Biological Products*) issue du *Purple Book* (4) n'indique pas qu'il existe des produits

biologiques interchangeables et précise que six produits biologiques sont biosimilaires (Zarxio^{md} (filgrastim), Inflectra^{md} (infliximab), Amjevita^{md} (adalimumab), Erelzi^{md} (etanercept), Basaglar^{md} (insuline glargine) et Omnitrope^{md} (somatotrophine).

En janvier 2017, la FDA a rendu publique une proposition de lignes directrices pour l'industrie, précisant les modalités de démonstration de l'interchangeabilité d'un biosimilaire avec un PBR. Dans ce document, la FDA précise qu'elle exigera du promoteur qu'il présente des résultats d'études évaluant les effets d'alternance ou de substitution d'un biosimilaire à son PBR, sur le plan de la sécurité et de la diminution de l'efficacité. Ces données seront exigées pour que la FDA reconnaisse officiellement l'interchangeabilité d'un biosimilaire. Cette proposition de la FDA pourrait mener à une meilleure description des effets de l'alternance et à une distinction entre les produits reconnus biosimilaires ou interchangeables. En date de la présente évaluation, la version finale des lignes directrices n'a pas encore été rendue publique. (77) (78)

Depuis quatre ans, au moins 36 États ont envisagé d'établir une législation pour la substitution d'un PBR par un biosimilaire. Les lois sur la substitution des biosimilaires sont propres à chaque État, mais elles partagent des caractéristiques communes : (79)

- Le biosimilaire doit avoir été approuvé comme interchangeable par la FDA;
- Le prescripteur peut s'opposer à la substitution en inscrivant sur l'ordonnance la mention « ne pas substituer »;
- Le pharmacien doit informer le prescripteur de la substitution et préciser le nom et le fabricant du biosimilaire. Une note dans le dossier électronique du patient peut être suffisante;
- Le patient doit être informé de la substitution. Dans certains États, le patient doit donner son consentement pour que la substitution puisse se faire;
- La traçabilité du produit dispensé doit être assurée;
- L'État doit être en mesure de fournir et de mettre à jour une liste de produits interchangeables disponibles par internet;
- Immunité légale : dans certains États, la législation accordent l'immunité légale aux pharmaciens qui procèdent à une substitution conforme aux lois de l'État ;
- Le pharmacien doit pouvoir justifier le coût du produit dispensé. Dans certains États, la substitution n'est possible que si le coût du biosimilaire est similaire ou inférieur à celui du produit de référence.

III. En France

La France est un des premiers pays à avoir adopté un cadre juridique autorisant la substitution des médicaments appartenant à un « même groupe biologique

similaire » au répertoire par les pharmaciens d'officine en début de traitement (article 47 de la Loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS), 2014). (80) Les modalités de substitution ont été définies comme suit :

- Création d'une « liste de référence » des médicaments biosimilaires – dite « des groupes biologiques similaires » – par l'ANSM, avec d'éventuelles mises en garde ou restrictions pour informer les prescripteurs de l'existence de ces médicaments et les inciter à en prescrire;
- Limitation de la substitution au début du traitement attestée par une mention explicite portée par le médecin prescripteur sur l'ordonnance;
- Information de la substitution fournie au prescripteur;
- Substitution accompagnée d'une mention sur l'ordonnance et de renseignements dans le dossier pharmaceutique.

D'après le Code de la santé publique, un groupe biologique similaire est le nom donné au regroupement d'un médicament biologique de référence avec ses médicaments biologiques similaires. Ils sont regroupés au sein d'une liste de référence établie par l'ANSM. La procédure de création de la liste et les modalités de substitution doivent être précisées dans un décret d'application. Elle permettra aux prescripteurs de connaître l'existence des similaires et pourra les inciter à prescrire des biosimilaires en toute sécurité. Tout comme la FDA, l'ANSM a défini un cadre réglementaire pour la substitution et rappelle que « pour un produit administré plus d'une fois à un patient, les risques en termes de sécurité et d'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicaments interchangeables ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance ». Au moment de la rédaction de ce document, cet outil est toujours en cours d'élaboration. (2) Le Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 précise la procédure d'inscription du médicament biologique similaire sur la liste. Cependant, à ce jour, aucun décret n'est paru sur les conditions de la pratique des substitutions. (81)

IV. Autres pays

L'annexe 6 illustre les positions d'autres pays sur la substitution. Les positions varient d'un pays à l'autre. Alors que certains pays ne recommandent pas la substitution ni l'interchangeabilité, d'autres ont favorisé la substitution du biosimilaire à son PBR. Les positions varient aussi selon les biosimilaires. Des mesures de suivis ont parfois été mises en place à la suite de la substitution forcée, dont l'étude NOR-SWITCH pour les patients norvégiens et la base de données nationales DAN-BIO pour les patients danois. L'Australie définit des critères favorisant la substitution par le pharmacien. (82) (83) (84)

d) Extrapolation des données cliniques

Le promoteur de biosimilaires peut demander à obtenir une autorisation pour toutes les indications attribuées au PBR. L'extrapolation consiste à accorder l'autorisation pour

des indications qui ne sont pas directement corroborées par des études cliniques menées sur le biosimilaire. L'établissement de la similarité du biosimilaire avec son PBR, fondée sur les données issues des études comparatives, structurales, fonctionnelles, non cliniques et cliniques est considéré suffisant pour extrapoler les données cliniques obtenues dans une indication et pour soutenir d'autres indications. Dans la mise à jour de sa ligne directrice de décembre 2016, Santé Canada précise que la conclusion globale relative à la similarité entre le biosimilaire et le PBR est extrapolée si cela est justifié sur le plan scientifique ; il ne s'agit pas d'une extrapolation des données cliniques d'une indication à une autre. Le terme extrapolation a été retiré de cette ligne directrice. (2) (7) (11) (12)

Les recommandations des lignes directrices de Santé Canada, de la FDA et de l'AEM sur l'extrapolation à d'autres indications des données obtenues pour une indication sont très semblables. Une « explication détaillée » justifiant scientifiquement l'autorisation [d'utiliser le] biosimilaire pour chaque indication devrait tenir compte des modes d'action, des mécanismes physiopathologiques des maladies ou conditions (y compris les données sur les récepteurs cibles), du profil d'innocuité, de la posologie préconisée, de l'expérience clinique relative au PBR et de « toutes les considérations au cas par cas ». Certaines situations peuvent nécessiter des données cliniques supplémentaires pour une indication particulière. De plus, Santé Canada recommande que les promoteurs de biosimilaires tiennent compte de la façon dont les aspects suivants de leur programme clinique comparatif sont liés aux indications pour lesquelles l'autorisation nécessiterait une extrapolation : les caractéristiques de la ou des populations visées par l'étude, les caractéristiques des essais cliniques (durée et posologie), les risques et les incidences de l'immunogénicité (à noter que l'extrapolation des données d'immunogénicité pour une autre indication est complexe et doit être justifiée de façon convaincante), les incidences des thérapies concomitantes sur la pertinence des données (monothérapie ou polythérapie).

Selon Santé Canada, le biosimilaire pourrait aussi se voir accorder des indications différentes de celles du PBR à condition que le promoteur présente un ensemble complet de données cliniques pour ces indications et, dans ce cas, aucune extrapolation n'est possible, et le dépôt des données cliniques est indispensable.

Ce principe d'extrapolation a déjà été remis en cause dans le cas du biosimilaire de l'infliximab (CT P13 : Inflectra^{md}, Remsima^{md}). L'AEM et la FDA ont approuvé l'extrapolation des données cliniques comparatives obtenues pour la spondylarthrite ankylosante (85) et pour polyarthrite rhumatoïde (86) à la maladie de Crohn, à la colite ulcéreuse, au psoriasis et à l'arthrite psoriasique, en indiquant que des études prospectives devaient être menées dans le cas des maladies inflammatoires de l'intestin. Santé Canada a refusé cette extrapolation en 2014 en raison de différences sur le plan physico-chimique (degré de fucosylation) et sur le plan du mécanisme d'action (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (CMCDA) entre ces deux produits). En juin 2016, après une analyse de données cliniques d'observation non comparative pour l'Inflectra^{md} administré à des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et en l'absence d'identification de signaux inattendus liés à l'innocuité, Santé Canada a affirmé que le ratio avantages/risques pour l'administration d'Inflectra^{md} dans les cas de la maladie de Crohn, de la maladie de Crohn fistulisante et de la colite ulcéreuse pouvait être considéré comme favorable, et il en a finalement approuvé l'extrapolation. L'annexe 8 retrace l'historique de la prise de position sur le biosimilaire de l'infliximab.

SECTION 3. PRINCIPAUX ENJEUX CLINIQUES

1. Enjeux liés à l'immunogénicité

1.1. Définition et généralités

Une des principales préoccupations liées à l'utilisation des produits biologiques est le risque de réaction d'immunogénicité se manifestant par une réponse immunitaire non souhaitée du patient, c.-à-d. la formation d'anticorps antimédicaments (ACAM). Les médicaments biologiques ont des profils d'immunogénicité différents. Ainsi, un anticorps monoclonal, comme l'infliximab, a un potentiel immunogène plus élevé qu'un peptide, comme le filgrastim. Le profil d'immunogénicité entre deux anticorps monoclonaux n'est pas non plus identique. Ainsi, un anticorps monoclonal humain, comme l'adalimumab, est moins immunogène qu'un anticorps chimérique, comme l'infliximab. L'industrie pharmaceutique a jusqu'à maintenant uniformisé la nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur degré de ressemblance avec la molécule humaine, tel que l'illustre la figure 3, ce qui permet de présumer de l'ampleur du risque de provoquer des réactions d'immunogénicité. (87-93)

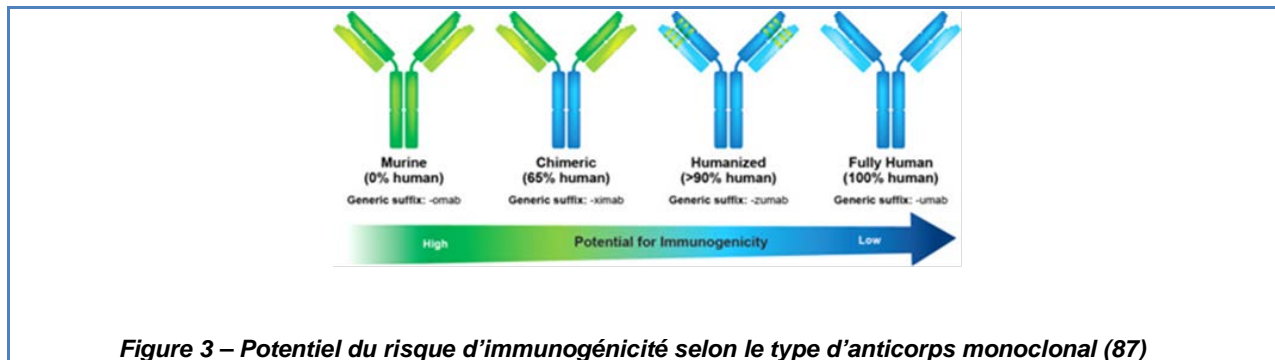


Figure 3 – Potentiel du risque d'immunogénicité selon le type d'anticorps monoclonal (87)

La réponse immunitaire peut être à médiation cellulaire ou humorale. Les ACAM peuvent être de deux types (figure 4) : neutralisants (fixation sur les fragments Fab du produit biologique) et non neutralisants (fixation sur les fragments Fc du produit biologique). (88) Les anticorps non neutralisants seraient associés à une baisse moindre de l'efficacité clinique à long terme par rapport aux anticorps neutralisants.

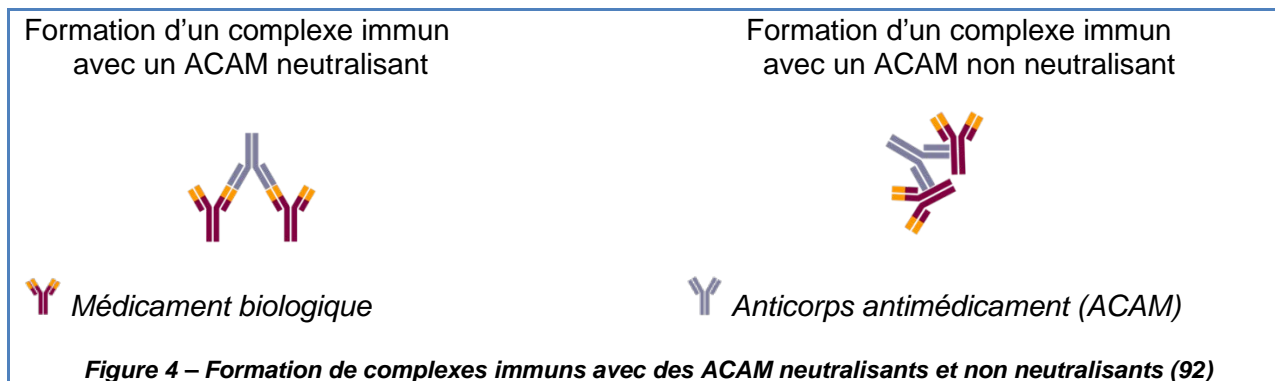


Figure 4 – Formation de complexes immuns avec des ACAM neutralisants et non neutralisants (92)

Les facteurs connus pour influencer l'intensité de la manifestation de la réponse immunitaire sont liés : au patient, à la maladie et au médicament biologique. (93)

- Les facteurs liés au patient : le patrimoine génétique, l'immunité préexistante contre les protéines à visée thérapeutique, les traitements concomitants (ex. : thérapie immunosuppressive), la maturité du système immunitaire selon l'âge du patient;
- Les facteurs liés à la maladie : les maladies chroniques impliquant une activation permanente du système immunitaire (ex. : allergie chronique, maladie auto-immune);
- Les facteurs liés au médicament biologique englobent la structure de la protéine, le processus de fabrication, la formulation, les caractéristiques physico-chimiques, la présence d'impuretés, la voie et le schéma d'administration (voie intraveineuse pouvant être moins immunogène que la voie intramusculaire ou sous-cutanée).

1.2. Conséquences cliniques potentielles

Les conséquences d'une réaction d'immunogénicité sont variables et difficilement prévisibles. Elles peuvent survenir avec les médicaments biologiques, qu'ils soient biosimilaire ou PBR. Elles peuvent n'avoir aucun effet sur la santé du patient ou au contraire, entraîner des réactions immunitaires graves. (88-93). La présence d'ACAM a été liée à une diminution de l'efficacité thérapeutique et à l'apparition d'effets indésirables. Les ACAM peuvent modifier l'efficacité thérapeutique du médicament biologique en altérant sa pharmacocinétique ou en empêchant sa réponse pharmacologique. La formation de complexes immuns peut induire des changements de conformation du médicament biologique, l'empêcher de se fixer sur son site actif, favoriser son élimination ou induire une baisse de sa concentration sous forme libre circulante. Il existe un effet proportionnel du taux des ACAM sur la diminution de l'efficacité de la biothérapie.

Les ACAM peuvent aussi modifier le profil d'innocuité du médicament biologique, les patients développant des ACAM étant plus soumis au risque de développer des effets indésirables causés par une réaction d'immunogénicité. (93) Les réactions d'immunogénicité se manifestent sous forme de réactions d'hypersensibilité qui peuvent être immédiates ou retardées. Elles peuvent être de type anaphylactoïde (non médiée par les IgE) ou anaphylactique (hypersensibilité de type I, médiées par les IgE) si elles apparaissent après des administrations répétées du médicament biologique. Elles peuvent être fatales. En plus de ces réactions immédiates d'hypersensibilité, des réactions d'hypersensibilité de type II et III peuvent se manifester ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardées (type IV) ou à médiation cellulaire. Parmi ces réactions, les mieux décrites sont celles liées à la perfusion se manifestant habituellement au cours des premières administrations et pouvant être prévenues par une prémédication appropriée ou une diminution de la vitesse de perfusion. (88) (94)

L'infliximab et l'adalimumab utilisés pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent être cités comme exemples de sujets de préoccupation liés aux effets d'une réaction immunologique. En effet, l'efficacité clinique de ces médicaments diminue avec le temps. La perte de réponse clinique est estimée à 13 % par année pour l'infliximab et à 20 % pour l'adalimumab. Steinhold et coll. ont démontré qu'il existe des ACAM de type IgG pouvant se lier à l'infliximab même chez les patients vierges de tout traitement. Ce taux d'ACAM pourrait prédire l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par infliximab pour les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, puisque qu'il est plus élevé chez les patients n'ayant pas de rémission à un an. Gecse et coll. ont rapporté que parmi des patients vierges de tout traitement à l'infliximab (c.-à-d. au moins 12 mois sans infliximab), ce sont les patients ayant déjà été exposés à l'infliximab qui ont tendance à

présenter des taux sériques plus faibles d'infliximab, une plus grande présence d'ACAM, un taux de réponse plus rapide et de rémission plus faible que les patients n'y ayant jamais été exposés. Lors de perte d'efficacité chez les patients ayant déjà répondu, une approche individualisée considérant, entre autres, les taux circulants d'anti-TNF et les types d'ACAM est reconnue comme essentielle au maintien des effets optimaux de ces médicaments. Différentes approches sont possibles pour optimiser le traitement, dont l'augmentation de la dose ou la diminution de l'intervalle posologique. Ces stratégies permettent de récupérer une réponse clinique à court terme (70-80 % des patients), mais cette rémission ne se maintient souvent pas à moyen terme (40 % des patients). L'apparition des ACAM n'est pas le seul facteur pouvant expliquer la perte de leur efficacité. D'autres facteurs, comme une véritable poussée de la maladie, des mécanismes inflammatoires n'impliquant pas le TNF, la présence de troubles fonctionnels, une modification des paramètres pharmacocinétiques (clairance) ou une modification de l'observance sont possibles et doivent être cliniquement évalués. (95) (96)

Le profil d'immunogénicité peut varier selon les médicaments biologiques. Tel que le rapportent les monographies canadiennes, la plus faible fréquence des réactions allergiques en présence du filgrastim, de l'insuline et de la somatotrophine comparativement à l'infliximab en est un exemple. Dans le même ordre d'idée, les effets des ACAM neutralisants peuvent varier selon le médicament biologique. En effet, leur détection est faible en présence du filgrastim. Quant à l'insuline, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les ACAM et les taux d'hémoglobine glyquée ou les besoins en insuline. Dans le cas de la somatotrophine, le développement d'ACAM est rare, et leur présence ne semble pas liée à une diminution de la réponse clinique. Dans le cas de l'infliximab, il semble difficile de déterminer si ces phénomènes ont une influence clinique réelle ou s'ils sont plutôt des facteurs confondants avec les autres facteurs mentionnés ci-dessus.

1.3. Évaluation de l'immunogénicité en pratique clinique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de lignes directrices reconnues concernant les mesures à prendre pour évaluer l'immunogénicité des médicaments biologiques en pratique clinique. Les critères et les méthodes de dosage de routine des ACAM peuvent varier selon le type de pathologie et selon le potentiel immunogène des différents médicaments biologiques.

L'infliximab est un exemple de médicament biologique dont la détermination des meilleures modalités de surveillance de l'immunogénicité à l'aide de dosages d'ACAM et la prise en charge d'une perte d'efficacité sont des objets de préoccupation. Le recours au dosage des ACAM pour les patients présentant une baisse d'efficacité aux anti-TNF semble faire consensus. Par contre, il existe des limites à cette surveillance qu'on ne peut contourner. Il s'agit entre autres de l'interprétation des résultats des dosages d'ACAM qui peut être difficile à mettre en relation avec l'évolution clinique, la variabilité inter- et intra-individuelle et les techniques analytiques utilisées. (93) À cet effet, l'INESSS a émis des avis d'évaluation sur les analyses de laboratoire pour le dosage des ACAM de l'infliximab et de l'adalimumab. (97) (98)

La conduite à tenir pour surveiller les effets potentiels en cas de substitution d'un PBR à un biosimilaire n'a pas été établie (ou d'un biosimilaire à un PBR ou entre deux biosimilaires). On ne sait pas encore si des dosages d'ACAM devraient être systématiquement réalisés en cas de substitution. On ignore aussi dans quelle mesure les limites des dosages d'ACAM pourraient constituer des facteurs confondants dans l'interprétation des effets de la substitution.

1.4. Immunogénicité croisée

Santé Canada exige des preuves pour démontrer la réactivité croisée des ACAM contre le biosimilaire et son PBR avant de conclure à leur biosimilarité. Tout écart par rapport à cette approche devrait être scientifiquement justifié.

Des études ont démontré l'absence de réaction croisée entre certains biologiques. Bien qu'elle ait comparé deux médicaments biologiques différents, l'étude SWITCH a démontré qu'il n'existe pas de réaction croisée des ACAM contre l'infliximab et l'adalimumab. (99) Au cours de cette étude, 73 patients atteints de la maladie de Crohn et traités initialement à l'infliximab administré par voie intraveineuse (pendant six mois au minimum) ont expérimenté la substitution de l'adalimumab administré par voie sous-cutanée à l'infliximab. Dans l'année suivant la substitution, une baisse de tolérance et d'efficacité du traitement a été observée. Cette diminution de l'efficacité thérapeutique ne peut pas être attribuée à la présence d'anticorps anti-infliximab préexistants chez les patients ayant réagi à l'adalimumab, car des données probantes démontrent qu'il n'y a pas de réaction croisée des ACAM contre l'infliximab et l'adalimumab.

Par contre, une réaction croisée entre les ACAM d'un PBR et son biosimilaire semble possible. Les résultats d'une étude menée par Ben Horin et coll. en 2016 montrent que les anticorps anti-infliximab (Remicademd) présents chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin reconnaissent et inhibent l'activité de Remsimamd avec une ampleur semblable. Cette observation permet de penser que le profil d'immunogénicité des deux produits est similaire. (93) (100)

Bien que les phénomènes d'immunogénicité soient liés aux médicaments biologiques, on n'a pas encore pu déterminer dans quelle mesure la substitution d'un biosimilaire par son PBR pourrait mener à une amplification de ces phénomènes. Il en est de même pour un PBR ou un PBU face à lui-même, puisqu'il est possible qu'il existe des différences entre différents lots de production du même produit. Santé Canada évalue les preuves démontrant l'absence de différences cliniquement significatives lors de l'établissement de la biosimilarité entre le biosimilaire et son PBR. En plus de ces preuves, les CHU devraient examiner, en fonction du similaire, les études cliniques et observationnelles s'y rapportant pour tenter de déterminer les conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité des biosimilaires.

2. Enjeux liés à l'interchangeabilité

Santé Canada, la FDA et l'ANSM stipulent que les risques en termes de sécurité et d'efficacité du traitement en cas d'alternance ne doivent pas dépasser les risques liés à l'utilisation du PBR ou du biosimilaire sans alternance. Il existe différentes méthodologies utilisées par les études cliniques visant à démontrer l'interchangeabilité entre un PBR et un biosimilaire. (35) (36) Ces études doivent comparer les risques liés à différentes séquences d'échanges entre les produits. Des index de biosimilarité, d'interchangeabilité et d'alternance ont été mis au point par des statisticiens. (35) Ces index ne sont actuellement pas utilisés, ni dans la pratique clinique ni par les agences réglementaires. La complexité des méthodologies des études augmente lorsque la détermination de l'interchangeabilité est appliquée à des produits alternés ou à plusieurs biosimilaires possibles, car le nombre de séquences et de périodes nécessaires augmente. Selon Lu et Chow, la réalisation d'études évaluant toutes les options d'alternance semble compliquée s'il y a plus d'un biosimilaire sur le marché et si l'on tient compte de toutes les possibilités. (36) Il n'est ni réaliste ni éthique d'envisager la réalisation d'études cliniques explorant toutes les possibilités d'alternance ou d'interchangeabilité. Le tableau 4 présente des exemples de méthodologies.

Tableau 4 - Exemple de méthodologies d'études visant à démontrer l'interchangeabilité						
Schéma en chassé-croisé de Balaam (substitution)			Schéma « two-sequence dual design » (alternance)			
4 séquences et 2 périodes			2 séquences et 3 périodes			
Sequence	Période		Sequence	Période		
	I	II		I	II	III
1	R	R'	1	B	R	B
2	B	B'	2	R	B	R
3	B	R				
4	R	B				

Notes : R : produit biologique de référence – B : biosimilaire

Les méthodes destinées à évaluer l'interchangeabilité demeurent donc actuellement théoriques. En fait, aucune étude clinique n'a évalué les effets de l'alternance ou de l'interchangeabilité entre un PBR et un biosimilaire.

Les études cliniques réalisées jusqu'à présent n'ont évalué que les effets d'une substitution unique, c'est-à-dire lorsqu'un seul changement est opéré entre le PBR et le biosimilaire. Par exemple, l'infliximab a fait l'objet d'une évaluation de substitution lors d'une phase d'extension de l'étude comparative en parallèle à deux bras : un bras biosimilaire et un bras PBR. Dans cette phase d'extension, on conserve le bras biosimilaire, mais on substitue au PBR un biosimilaire de l'autre bras (ex. : études d'extension de PLANETAS et de PLANETRA). (101) (102)

Les cliniciens disposent donc de données provenant d'études décrivant une substitution unique, mais ils ne disposeront probablement pas de données élaborées provenant d'études décrivant l'alternance ou l'interchangeabilité, du moins à court terme. Il est également possible que les effets soient différents selon le biosimilaire ou selon les pathologies traitées. Ces faits peuvent

expliquer certaines précautions évoquées soit par Santé Canada dans sa recommandation de changement unique pour les patients déjà traités, soit par d'autres instances, comme la FDA, qui émet des recommandations différentes selon que le patient est vierge de tout traitement ou non. En l'absence de données cliniques ou observationnelles et dans l'attente d'observations provenant de l'expérience clinique décrivant les effets de l'alternance ou de l'interchangeabilité, il est difficile de recommander l'application de l'alternance ou de l'interchangeabilité pour tous les biosimilaires et pour toutes les patientèles.

3. Enjeux liés à la nomenclature des biosimilaires

Les principales agences réglementaires reconnaissent que la nomenclature des biosimilaires est un enjeu, car chaque biosimilaire doit pouvoir être identifié de façon distincte de son PBR (ou d'un autre biosimilaire) afin de garantir la traçabilité des services et des administrations au patient et l'efficacité des mesures de pharmacovigilance exigées après l'AMM. (2) (8) (10) (11) (12)

Dans le but de fournir une distinction unique pour chaque médicament biologique, l'OMS a proposé d'ajouter un suffixe aléatoire de quatre lettres, relié à la DCI par un tiret. (103) La combinaison de ces deux éléments vise à distinguer chaque médicament biologique tout au long du circuit du médicament et à faciliter le regroupement du PBR et de ses biosimilaires dans les bases de données de pharmacovigilance. Cette proposition n'a pas fait consensus parmi les différentes agences nationales. Bien que la FDA ait donné son accord à cette nomenclature, (104), celle-ci n'est actuellement pas adoptée au Canada ni en Europe, où les biosimilaires portent la même DCI que le PBR, sans suffixe, et un nom de produit (nom commercial) différent. L'harmonisation internationale de la dénomination des biosimilaires doit donc encore être établie.

La nomenclature des médicaments biologiques constitue un enjeu très important pour les pharmaciens québécois. En effet, selon la réglementation de substitution actuellement établie par l'OPQ, le pharmacien peut substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même. Dans les CHU, la substitution de médicaments génériques de même DCI est couramment appliquée, en conformité avec la réglementation, ce qui simplifie la sélection des médicaments inscrits sur les formulaires. Il n'est actuellement pas clair si l'ajout d'un suffixe qui serait appliqué par Santé Canada mènerait à une modification de la DCI des biosimilaires et aurait pour conséquence possible d'interdire la substitution des médicaments biologiques selon le cadre actuel défini par l'OPQ. Une substitution ne serait alors possible qu'avec la reconnaissance par les comités de pharmacologie de l'interchangeabilité entre un PBR et un biosimilaire.

4. Enjeux liés à l'extrapolation

Lors de l'utilisation des biosimilaires, les cliniciens doivent prendre en compte les indications que Santé Canada a autorisées pour le biosimilaire. L'utilisation du biosimilaire en remplacement du PBR dans des indications reconnues par les agences réglementaires ne constitue pas un enjeu, si l'équivalence thérapeutique est établie. Par contre, tel que le mentionnent Weise et coll., il n'est pas possible que les études portant sur le développement d'un médicament apportent des réponses à toutes les incertitudes des cliniciens et que dans les faits l'extrapolation est avant tout basée sur l'analyse de critères scientifiques objectifs. (105) Les cliniciens peuvent avoir des réticences à l'égard de la valeur de l'extrapolation au

biosimilaire des données obtenues pour le PBR. L'utilisation de biosimilaires dans des indications non officiellement reconnues (*off-label*) fait partie de la réalité des CHU, en raison de la complexité des pathologies qui y sont traitées. Mentionnons, à titre d'exemple, l'utilisation de nombreux médicaments pour la patientèle pédiatrique pour des indications non officiellement approuvées. L'extrapolation des données obtenues pour le PBR dans de telles indications constitue un enjeu pour les cliniciens. Actuellement, on ne sait pas encore très exactement dans quelle mesure les données disponibles pour l'utilisation d'un PBR dans de telles situations peuvent être extrapolées à un biosimilaire.

5. Données sur l'expérience clinique d'utilisation des biosimilaires – études prospectives sélectionnées

La revue de littérature a ciblé des revues systématiques et des méta-analyses, des études cliniques prospectives évaluant les effets d'une substitution, et des études cliniques observationnelles ou postérieures à la commercialisation, portant sur les biosimilaires de l'hormone de croissance, du filgrastim, de l'infliximab, de l'érythropoïétine (EPO) et de l'insuline glargine. Ce sont les biosimilaires de l'infliximab qui ont fait l'objet du plus grand nombre de publications. Par contre, aucune publication ciblée n'a été trouvée pour le biosimilaire de l'insuline glargine (Basaglar^{md}) et pour le biosimilaire du filgrastim (Grastofil^{md}). Dans le cas du filgrastim, on a trouvé des études évaluant un biosimilaire non disponible au Canada, le Zarzio^{md}. Les résultats des études sélectionnées sont présentés à l'annexe 7. Il est à noter que les études rétrospectives ont été exclues, bien que plusieurs données rétrospectives soient publiées.

5.1. Somatotrophine

La revue systématique menée par Fryklund en 2014 révèle que de nombreuses études ont été menées pour comparer l'Omnitrope^{md} à d'autres produits de somatotrophine, dont son PBR (Genotropin^{md}), sans substitution. Selon ces auteurs, la méthodologie des études qu'ils ont sélectionnées était de faible qualité. (106)

Le PGTM a retenu une étude (Flodmard et coll.), évaluant la substitution de l'Omnitrope^{md} à ses PBR, qui n'a démontré aucun effet sur l'efficacité thérapeutique et la survenue d'aucun effet indésirable inattendu. (107)

5.2. Infliximab

Le PGTM a sélectionné huit publications, dont six rapportent les effets d'une substitution du biosimilaire de l'infliximab à son PBR (plusieurs menées dans le contexte d'une substitution liée à une décision nationale de favoriser l'utilisation du biosimilaire). Les études comptent un nombre variable de patients (de 41 à 647 patients) et ont été effectuées durant un nombre de semaines variable (de 12 à 52 semaines). Les indications visées dans ces études englobent toutes celles officiellement approuvées par Santé Canada (rhumatologie et maladies inflammatoires de l'intestin). Les auteurs des études, dont les résultats finaux sont disponibles, concluent à une efficacité et à une innocuité comparables entre le biosimilaire et son PBR ainsi qu'au fait que le biosimilaire semble globalement efficace et sécuritaire. Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté. (85) (86) (82) (108) (109) (110)

Deux études sont une extension des études cliniques de phase III réalisées en vue de l'obtention de l'AMM pour les indications d'arthrite rhumatoïde (PLANETRA) et de spondylarthrite ankylosante (PLANETAS). Elles évaluent les effets de la substitution du biosimilaire au PBR après 48 semaines, pendant une durée totale d'évaluation allant jusqu'à

102 semaines (54 semaines pour l'étude de présubstitution et 48 semaines pour l'étude d'extension). Ces études démontrent que la substitution n'a pas entraîné d'effets néfastes sur l'efficacité et l'innocuité. (101) (102)

L'étude NOR-SWITCH, actuellement en cours, qui évalue les effets d'une substitution sur environ 500 patients non vierges de tout traitement, n'est pas encore finalisée et n'a pas été publiée; les résultats préliminaires semblent démontrer que le biosimilaire n'est pas inférieur au PBR en ce qui concerne la progression de la maladie et que les profils d'innocuité entre le biosimilaire et son PBR sont comparables. (82) Les résultats de Glinborg basés sur le registre national danois ont été présentés au congrès de l'European League Against Rheumatism (EULAR) et n'ont pas été officiellement publiés. (108)

Le protocole de recherche de deux études visait une comparaison sans substitution. (111) (112) Gecse et coll. ont évalué l'efficacité et l'innocuité du biosimilaire auprès de 210 patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin et vierges de tout traitement et ont conclu que le biosimilaire semble comparable au PBR lors du traitement d'induction. Une étude effectuée en République tchèque et financée par Celltrion est en cours et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du biosimilaire auprès d'environ 500 patients pendant une durée d'observation de cinq ans. Le PGTM a également recensé une revue systématique (113) et deux méta-analyses (114) (115) visant à comparer les résultats de l'efficacité et de l'innocuité du biosimilaire avec ceux de plusieurs autres PBR utilisés dans le traitement des indications approuvées par Santé Canada (rhumatologie et maladies inflammatoires de l'intestin). Ces études rapportent la comparaison de plusieurs anti-TNF en plus de l'infliximab (biosimilaire et PBR), pendant des durées variant de 7 à 54 semaines, auprès d'un nombre variable de patients. Dans la revue systématique de Chingcuanco, les études cliniques sélectionnées de phase III comptaient entre 200 et 600 patients et duraient de 48 à 54 semaines. Les méta-analyses de Baji ont colligé les données de plusieurs études et présentent des analyses auprès de nombres élevés de patients (environ 15 000 patients atteints d'arthrite rhumatoïde évalués dans 36 études, et entre environ 1000 et 2000 patients atteints de spondylite ankylosante suivis dans 13 études). Dans l'ensemble, les auteurs concluent à une absence de différence significative sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité de ces différents médicaments.

L'évaluation de l'immunogénicité à l'aide de dosages d'ACAM a été effectuée dans la plupart des études d'extension et observationnelles.

5.3. Filgrastim

Le seul biosimilaire du filgrastim approuvé par Santé Canada est le Grastofil^{md}. Il existe plusieurs autres biosimilaires autorisés aux États-Unis et en Europe. Aucune publication correspondant à nos critères de recherche n'a été trouvée pour le Grastofil^{md}. Le PGTM a choisi de sélectionner les publications évaluant Zarzio^{md} puisqu'il est le biosimilaire autorisé aux États-Unis. Des publications concernant d'autres biosimilaires du filgrastim ont été trouvées, mais n'ont pas été retenues.

Le PGTM a sélectionné une revue systématique (116), deux études observationnelles (117) (118) et une étude clinique. (119) Ces publications de méthodologies variables portent sur un nombre élevé de patients. Globalement, les auteurs concluent à une efficacité et à une innocuité comparables. Tharmarajah et coll. mentionnent que Zarzio^{md} et Neupogen^{md} peuvent être interchangeables. Blackwell et coll. mentionnent que le filgrastim est peu

immunogène et que la substitution n'entraîne pas d'augmentation du risque de développer des anticorps antifilgrastim.

5.4. Érythropoïétine

Aucun biosimilaire de l'érythropoïétine n'est actuellement approuvé par Santé Canada.

Le PGTM a sélectionné une revue systématique réalisée en 2014 par la Société canadienne de néphrologie, qui démontre qu'il n'existe pas de différence clinique importante (efficacité et innocuité) entre les biosimilaires dénommés érythropoïétine zeta et theta et leur PBR. Cependant, deux préoccupations ont été soulevées. (120) La première concerne deux cas d'aplasie pure de la lignée érythrocytaire (*Pure Red Cell Aplasia* ou PRCA) survenus après l'administration sous cutanée de HX575 (un cas confirmé et un cas probable). Les auteurs concluent que les données sont insuffisantes pour déduire que le risque lié à l'administration sous cutanée de HX575 est plus élevé et qu'en raison de ces cas, un suivi à long terme est nécessaire. La deuxième concerne le fait qu'une dose plus élevée du biosimilaire zeta est nécessaire pour obtenir un taux d'hémoglobine cible comparable à celui procuré par le PBR. Cette différence a été jugée non cliniquement ni statistiquement significative, mais les auteurs concluent que des données supplémentaires sont nécessaires (dont une évaluation de l'effet pharmacoéconomique).

5.5. Insuline glargine

La recherche n'a pas permis de trouver des études significatives évaluant les effets d'une substitution.

L'ensemble des études présentées à l'annexe 7, montre que, globalement, l'efficacité et l'innocuité des biosimilaires et de leur PBR semblent comparables. Cette comparabilité de l'efficacité et de l'innocuité est rapportée dans des études ayant différents protocoles de recherche, dont certains visant à évaluer spécifiquement les effets de la substitution, ainsi que dans des revues systématiques et des méta-analyses. Dans l'ensemble, les publications sélectionnées n'ont pas rapporté de différences majeures inattendues. Une revue de la Société canadienne de néphrologie a par contre relevé la possibilité de différences sur le plan des doses et du profil d'innocuité entre un des biosimilaires et le PBR de l'érythropoïétine.

Notons certaines limites concernant l'utilisation des résultats actuellement disponibles pour la clientèle des CHU:

- Les études n'évaluent que les effets à la suite d'une seule substitution, le PBR étant remplacé par son biosimilaire. Aucune étude évaluant l'alternance ou l'interchangeabilité n'est actuellement disponible. Aucune étude évaluant la substitution du PBR au biosimilaire n'est disponible.
- Certaines études sélectionnées sont effectuées avec un petit nombre de patients ou pendant une période relativement courte. Les données des études sélectionnées sont probablement insuffisantes pour permettre l'estimation des effets réels d'une substitution ou le dépistage d'effets inattendus, comme des effets immunologiques possibles ayant une faible incidence sur le long terme.
- Quelques études importantes de substitution sont en cours. Des résultats supplémentaires sont attendus en 2017.
- Il existe une hétérogénéité de la méthodologie des études, particulièrement pour les études portant sur l'infliximab, qui peut être utilisé pour des patientèles différentes, dans des indications différentes et à différents moments de la thérapie.

- Certaines études évaluant l'innocuité n'ont pas procédé à des dosages d'ACAM. Dans ces études, l'innocuité est donc plutôt évaluée de façon clinique sans prise en compte de l'immunogénicité

SECTION 4. POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Des associations d'experts en gastroentérologie, rhumatologie, hématologie-oncologie et néphrologie ont publié des rapports sur les biosimilaires. Actuellement, aucune association parmi celles observées ne se positionne pour ou contre la substitution d'un PBR par un biosimilaire. Plusieurs d'entre elles s'accordent pour dire que la substitution doit être encadrée et que la traçabilité du produit biologique administré au patient doit être assurée. Des associations soulignent aussi que des études cliniques supplémentaires doivent être réalisées afin de mieux décrire les possibilités d'alternance entre un PBR et un biosimilaire. Aucune ligne directrice ni prise de position officielles sur les biosimilaires autorisés au Canada de ces associations n'a pu être trouvée. (121-128)

SECTION 5. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Avec l'avènement des biosimilaires, les CHU font face au défi de déterminer leur place au sein de la pharmacothérapie actuelle et les critères permettant une substitution ou une interchangeabilité pour l'ensemble de leurs patients. Actuellement, il n'existe pas de standards reconnus pour la substitution des biosimilaires et des PBR. En effet, les législations diffèrent selon les pays, les États ou les provinces, et il n'y a donc pas de prise de position commune.

Jusqu'à maintenant, au Québec, aucune des instances réglementaires ou d'évaluation de médicaments n'a émis de position quant à la substitution des biosimilaires et des PBR (ni l'OPQ, ni l'INESSS ni le MSSS). En ce qui concerne certains médicaments, l'ACMTS propose d'étudier la possibilité de substitution, une décision qui doit être prise d'un commun accord entre le patient et son médecin. Santé Canada s'assure de la qualité des biosimilaires autorisés et reconnaît leur biosimilarité au PBR, il approuve les indications mais ne prend pas position sur leur substitution ou leur interchangeabilité. Il appartient donc aux cliniciens, pharmaciens et médecins, d'établir la justification clinique, la faisabilité et les modalités de substitution et d'interchangeabilité.

Selon les textes juridiques actuels de l'OPQ, le pharmacien a le droit de substituer un médicament par un autre (dans ce contexte, un biosimilaire à son PBR ou l'inverse) dans la mesure où la dénomination commune est la même. Un biosimilaire pourrait donc être substitué à son PBR, et la substitution pourrait aussi se faire dans l'autre sens (un PBR substitué à son biosimilaire). Par ailleurs, avant de procéder à une substitution, les pharmaciens doivent s'assurer qu'elle est le meilleur choix thérapeutique d'un point de vue clinique pour chaque patient donné. L'équivalence thérapeutique doit être reconnue ou démontrée pour permettre une substitution ou une interchangeabilité. Depuis février 2015, ce droit ne peut être limité par une décision du prescripteur de renoncer à la substitution que si la situation particulière du patient correspond aux codes justificatifs reconnus par le ministre responsable des listes des médicaments. Depuis octobre 2016, aucun code justificatif spécifique à la non substitution d'un biosimilaire à son PBR n'est reconnu.

En contexte hospitalier, l'ultime responsabilité de s'assurer de l'utilisation adéquate des biosimilaires inscrits au formulaire et de leurs règles d'utilisation pour l'ensemble de la clientèle de son centre revient au chef du département de pharmacie, qui peut s'appuyer sur les recommandations du comité de pharmacologie. Comme pour tout médicament, l'inscription des biosimilaires dans chaque CHU est basée sur les listes publiées par la RAMQ pour les établissements. En pratique, les décisions sont soumises à la discussion dans le cadre des activités du comité de pharmacologie, qui comprennent l'évaluation des biosimilaires en vue de leur inscription au formulaire, des discussions avec les équipes médicales et, souvent, la détermination de règles d'utilisation. Une règle de substitution basée sur une recommandation du comité de pharmacologie et approuvée par le CMDP peut permettre au pharmacien de procéder à une substitution. Dans le cadre d'une règle d'utilisation, des critères peuvent être établis pour reconnaître ou non la substitution.

Les résultats des études sélectionnées portant sur la substitution montrent que l'efficacité et l'innocuité des biosimilaires et de leur PBR sont comparables. Très peu d'événements inattendus sont apparus. Des études observationnelles effectuées dans des pays permettant la substitution du biosimilaire de l'infliximab à son PBR ont aussi rapporté des profils d'efficacité et d'innocuité semblables et sans événements inattendus. Des résultats supplémentaires sont

attendus pour l'année 2017, en particulier grâce à l'étude Nor-switch. Il est important de garder présent à l'esprit le fait qu'il n'est pas possible, dans le cadre de ce document, d'évaluer de façon exhaustive et critique les études portant sur chacun des biosimilaires. Une évaluation plus approfondie permettrait une meilleure analyse des résultats spécifiques à chacun d'eux.

Les études actuellement disponibles évaluent les effets d'une seule substitution généralement effectuée dans le sens de la substitution d'un biosimilaire à son PBR. Aucune étude évaluant la substitution dans l'autre sens (c.-à-d. substitution du PBR à son biosimilaire) n'a été trouvée. De plus, aucune étude évaluant les effets de la substitution répétée (alternance) n'a pu être trouvée. Les résultats actuellement disponibles peuvent donc être pris en considération pour l'application d'une substitution unique pour la patientèle des CHU. Ils sont par contre insuffisants pour connaître les effets d'une alternance et de l'interchangeabilité. On ne sait pas actuellement si des études permettant de connaître les effets de l'alternance et de l'interchangeabilité pourront être effectuées dans un avenir raisonnablement proche ou si les CHU ne devront que s'appuyer sur l'expérience clinique pour les recommander.

L'arrivée des biosimilaires soulève de nombreuses questions sur leur place dans l'arsenal pharmacologique des CHU et sur leurs modalités d'utilisation tout au long du circuit du médicament. Puisqu'il s'agit d'une réalité en émergence, les informations scientifiques disponibles et les recommandations des instances légales et d'évaluation sont actuellement en pleine évolution. Les CHU doivent considérer les aspects légaux, scientifiques et cliniques pour arriver à établir le cadre d'utilisation des biosimilaires.

Faits à considérer :

- Les agences réglementaires ou d'évaluation canadiennes ou québécoises n'ont pas publié de prise de position sur la substitution des biosimilaires aux PBR ou leur interchangeabilité.
- Les biosimilaires constituent un groupe de médicaments hétérogènes. Dans le contexte des CHU, il n'est actuellement pas possible de prendre position sur la substitution de tous les biosimilaires et PBR dans toutes les situations, en raison de :
 - o La variabilité des propriétés des différents biosimilaires (en particulier, leurs propriétés immunogènes);
 - o La variabilité des caractéristiques des patients (ex. : âge), le degré d'évolution de la maladie traitée (ex. : induction ou maintien, stable ou en décompensation, patient vierge de tout traitement ou non);
 - o La variabilité des pathologies pour lesquelles il est possible d'utiliser un biosimilaire (en particulier leur profil immunologique, leur chronicité, la place du biosimilaire dans leur thérapie et les durées d'utilisation);
 - o La variabilité qualitative et quantitative des données publiées pour les différents biosimilaires.
- Dans le contexte des CHU, il n'est actuellement pas possible de prendre position sur l'interchangeabilité entre les biosimilaires et les PBR dans toutes les situations, en raison du manque de données probantes évaluant les effets de l'alternance.
- Il n'est actuellement pas possible de prendre position sur la substitution des différents biosimilaires et leur interchangeabilité, puisque les études disponibles évaluent ces actions entre un PBR et son biosimilaire et non entre deux biosimilaires différents.

- Les indications de chaque biosimilaire peuvent différer de celles du PBR.
- Les résultats de plusieurs études observationnelles portant sur la substitution unique d'un PBR par son biosimilaire semblent démontrer une tendance à des efficacités et à des profils d'innocuité globalement comparables. Bien que peu d'effets indésirables inattendus soient actuellement rapportés, on a observé quelques rares différences.
- L'estimation des effets réels d'une substitution est limitée par le nombre relativement faible de patients évalués et par la durée d'observation limitée des études actuellement publiées. L'apparition d'effets inattendus, comme des effets immunologiques possibles, ayant une faible incidence sur le long terme, ne peut être exclue dans l'état des données observationnelles actuellement disponibles.
- Comme l'apparition des biosimilaires est un phénomène en émergence, l'ensemble des cliniciens ne peut pas être totalement au fait de l'état des connaissances actuelles. De plus, l'expérience clinique est encore limitée à l'heure qu'il est.
- Bien que la patientèle des CHU soit majoritairement hospitalisée, plusieurs traitements sont soit déjà entrepris avant l'admission ou poursuivis ambulatoirement.

Recommandations du comité scientifique du PGTM

À la lumière de l'état des connaissances actuelles sur les biosimilaires, les recommandations du PGTM sont :

Le comité de pharmacologie doit soumettre chaque biosimilaire à une évaluation individuelle de l'opportunité de son inscription aux listes de médicaments, de sa substitution et de son interchangeabilité.

Il est possible d'envisager la substitution selon les critères suivants : patients vierges de tout traitement, biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire, biosimilaire au profil immunogène faible, biosimilaire pour lequel il existe une mesure d'efficacité objective.

Un plan de réduction des risques liés à l'alternance doit être mis en place. Les CHU doivent évaluer les situations potentielles d'alternance entre un PBR et son biosimilaire (ou entre différents biosimilaires) lors de la sélection des produits inscrits pour les patientèles hospitalisées qui fréquentent les cliniques externes de même que pour les patientèles qui poursuivent le traitement en milieu ambulatoire.

Les CHU devraient envisager de prendre des décisions concertées sur la sélection des produits inscrits aux listes de médicaments et sur leurs modalités d'utilisation.

SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Auteurs principaux : Mme Élane Pelletier, pharmacienne, et Mme Apolline Adé, assistante de recherche en pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine)

Révision du document PGTM

Réviseurs (Membres du PGTM) :

Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

M Ghislain Bérard, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

Mme Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM) :

Révision expert :

Mme Sylvie Desgagnés, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Titre du document :

Biosimilaires : État des connaissances et recommandations

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 21 février 2017

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

M. Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

Mme Chantal Guevremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Mme Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

Dr Philippe Ovetckine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Mme Élane Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Mme France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 29 mars 2017

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIE

1. François Bocquet. Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Editions de Santé. Hygiéa. 2015. 214 pages
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. 2016. Disponible au : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf . Consulté en ligne le 2016/12/08
3. European Medicines Agency. European public assessment reports. 2016. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Consulté en ligne le 2016/12/08
4. Food and Drug Administration. Purple Book : Center for Drug Evaluation and Research List of Licensed Biological Products. 2016. Disponible au : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm> Consulté en ligne le 2016/12/08
5. Santé Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). 2016. Disponible au : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> Consulté en ligne le 2016/12/08
6. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Liste des médicaments fournis en établissements. 2016. Disponible au : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablissements.aspx> Consulté en ligne le 2016/12/08
7. Santé Canada. Ébauche de la Ligne directrice révisée : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU). 2015. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/biolog/submission-seb-exigences-pbu-fra.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
8. Santé Canada. Ligne directrice. Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires. 2016/11/14. Disponible au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2016-fra.pdf Consulté en ligne le 2016/12/23.
9. Generics and biosimilars initiative. A follow-on biologic drug is not a “biogeneric”: Lessons from Omnitrope and Valtropin. 2010. Disponible au : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/A-follow-on-biologic-drug-is-not-a-biogeneric-Lessons-from-Omnitrope-and-Valtropin> Consulté en ligne le 2016/12/08
10. World Health Organisation. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009. Disponible au : http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

11. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference. 2015. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08

12. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

13. Ordre des pharmaciens du Québec. L'interaction. Le point sur les produits biologiques ultérieurs. 2009. Disponible au : http://www.opq.org/doc/media/932_38_fr-ca_0_l_interaction_septembre_2009.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

14. Santé Canada. Fiche de renseignements : produits biologiques ultérieurs (Canada). 2009. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-fra.php Consulté en ligne le 2016/12/08

15. Santé Canada. Innocuité et efficacité des médicaments génériques. 2012. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/med-gen-fra.php> Consulté en ligne le 2016/12/08

16. Santé Canada. Questions et réponses accompagnant la ligne directrice finale à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relative aux produits biologiques ultérieurs. 2010. Disponible au : <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/01-2010-seb-pbu-qa-qr-fra.php> Consulté en ligne le 2016/12/08

17. Ministère de la Justice Du Canada. Règlement sur les Aliments et les Drogues. 2016. Disponible au : http://laws.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,_c._870.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

18. Food and Drug Administration. Drugs@FDA Glossary of Terms. 2016. Disponible au : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page> Consulté en ligne le 2016/12/08

19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les médicaments génériques, des médicaments à part entière. 2012. Disponible au : http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

20. Ordre des Pharmaciens du Québec. Guide sur la substitution en pharmacie. 1994. Disponible au : http://www.opq.org/doc/media/596_38_fr-ca_0_guide_substitution.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

21. Annick Dufour. Les produits biologiques ultérieurs. Le point de vue du pharmacien. 6ème colloque annuel du Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments. 2016

22. Girault D, Trouvin J-H, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapie*. 2015; 70: 37–46.

23. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012; 120: 5111–7.

24. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology—« O Brave New World ». *Nat Rev Rheumatol*. 5 juin 2012; 8(7): 430-6.

25. Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med*. août 2014; 3(4): 889-99.

26. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin*. juin 2012; 28(6): 1053-8.

27. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion (Paris)*. août 2008; 48(8): 1754-62.

28. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

29. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

30. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins . Draft. 2015. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

31. Commission Européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. Processus sur la responsabilité d'entreprise dans le domaine des produits pharmaceutiques. Accès aux médicaments en Europe. Un document consensuel d'information. 2013. Disponible au : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/fr/renditions/native> Consulté en ligne le 2016/12/08

32. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. Version mise à jour le 28 novembre 2016. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/biosimilars-biosimilaires-fra.php> Consulté en ligne le 2016/12 /23.

33. Food and Drug Administration. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register. 2010. H.R. 3590-686-702; 2010. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm216146.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08

34. Commissaire à la santé et au bien-être, du Québec. Les médicaments d'ordonnance : état de la situation au Québec. Deuxième version. 2014. Disponible au :

http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2014/Medicaments/CSBE_Medicaments_EtatSituati on_2e.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

35. Chow SC ZZ. Statistical Designs for Assessing Interchangeability of Biosimilar Products. Drug Des. Open Access. 2012 [cited 2016 Jul 22]; 3. Disponible au : <http://www.omicsgroup.org/journals/statistical-designs-for-assessing-interchangeability-of-biosimilar-products-2169-0138.1000109.php?aid=19709> Consulté en ligne le 2016/12/08

36. Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow S-C. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. Eur. J. Health Econ. 2014; 15: 5–11.

37. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1990; 18: 259–73.

38. Food and Drug Administration. Orange Book Preface, 36th Edition. 2016. Disponible au : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm> Consulté en ligne le 2016/12/08

39. Sommaires des motifs de décision. Omnitrope. Santé Canada. 2009. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2009_omnitrope_113380-fra.php Consulté en ligne le 2016/12/08

40. Sommaires des motifs de décision. Basaglar. Santé Canada. 2015. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-> Consulté en ligne le 2016/12/08

41. Sommaire des motifs de décision. Inflectra. Santé Canada. 2014. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-fra.php Consulté en ligne le 2016/12/08

42. Sommaire des motifs de décision. Remsima. Santé Canada. 2016. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/rds-sdr/drug-med/rds-sdr-remsim-184568-fra.php> Consulté en ligne le 2016/12/08

43. Sommaire des motifs de décision. Grastofil. Santé Canada. 2016. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2016-grastofil-156897-fra.php#smd> Consulté en ligne le 2016/12/08

44. Sommaire des motifs de décision. Brenzys. Santé Canada 2016. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2016-brenzys-184793-fra.php#smd> Consulté en ligne le 2016/12/08.

45. Légis Québec. Loi sur la Pharmacie. 2016. Disponible au : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/P-10> Consulté en ligne le 2016/12/08

46. Sylvie Bouchard, Directrice du Médicament. Institut National d'Excellence en Santé et des Services Sociaux. L'évaluation des agents biologiques à des fins d'inscription. 6ème colloque annuel du Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments. 2016.

47. Institut National d'Excellence en Santé et des Services Sociaux. Capsule pharmacothérapeutique.

INFLECTRA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques. Février 2015. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Inflectra_PAR_SA_APso_Pso_2015_02_CAV.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

48. Institut National d'Excellence en Santé et des Services Sociaux. Capsule pharmacothérapeutique. INFLECTRA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques. Octobre 2015. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2015/Inflectra_2015_10_cav.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

49. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Nouvelles règles concernant le recours à la mention « ne pas substituer ». Février 2015. Disponible au : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2015/info265-4.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08

50. Premiers Ministres des Provinces et Territoires. Alliance pancanadienne pharmaceutique. 2016. Disponible au : <http://www.pmprovincesterritoires.ca/fr/initiatives-fr/361-alliance-pancanadienne-pharmaceutique-app> Consulté en ligne le 2016/12/08

51. Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé. Produits biologiques ultérieurs — Tendances émergentes dans la réglementation et les cadres d'évaluation technologique. Janvier 2014. Disponible au : <https://www.cadth.ca/fr/produits-biologiques-ulterieurs-tendances-emergentes-dans-la-reglementation-et-les-cadres> Consulté en ligne le 2016/12/08

52. Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé. Submission guidelines for the CADTH common drug review. Août 2014. Disponible au : https://www.cadth.ca/media/cdr/process/CDR_Submission_Guidelines.pdf Consulté en ligne le 2016/12/29.

53. Chander Sehgal, director, common drug review and optimal use of drugs. CADTH Approach and Common Drug Review Process for Reviewing SEBs. 6ème colloque annuel du Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments. 2016

54. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme Commun d'évaluation des médicaments. Recommandation finale du CCEM. Infliximab (Inflectra). Indications : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, psoriasis en plaques. 2014. Disponible au : https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_Inflectra_Dec-23-14-f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

55. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Recommandation (confidentielle, frappée d'embargo). Infliximab - Inflectra. Indications : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Septembre 2016. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0483_IBD_Inflectra-Oct-28-16-f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

56. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Rapid Response Report : Summary with critical appraisal. Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent

Entry) Infliximab: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2015. Disponible au : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar2015/RC0635%20Infliximab%20Switching%20Final.pdf> Consulté en ligne le : 2016/12/08.

57. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme commun d'évaluation des médicaments. Recommandation finale. Filgrastim – Grastofil. Février 2016. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0446_cdr_complete_Grastofil_March-22-16_f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

58. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme commun d'évaluation des médicaments. Recommandation finale. Brenzys – Étanercept. Octobre 2016. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0485_complete_Brenzys-Oct-27-16-f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

59. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme commun d'évaluation des médicaments. Avis final du CCEM sur un produit biologique ultérieur. Somatropine (Omnitrope). 2009. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr_advice_Omnitrope-December-18-2009_f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

60. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme commun d'évaluation des médicaments. Sommaire. Basaglar. 2015. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SE0451_Basaglar_Summary_f.pdf Consulté 2016/12/08

61. Agence Canadienne des Médicaments et des technologies en Santé. Programme commun d'évaluation des médicaments. Recommandation finale. Basaglar. 2016. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0451_complete_Basaglar-Apr_19-16-f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

62. Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario. Programme public de médicaments de l'Ontario - Inflectra (infliximab). 2016. Disponible au : http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/fq_exec_office_20160311_f.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

63. Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario. Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index. 2016. Disponible au : <https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/> Consulté en ligne le 2016/12/08

64. Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario. EAP (Exceptional Access Program) Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs. 2015. Disponible au : http://health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

65. Ministère de la santé et des soins de longue durée de l'Ontario. Formulary. Exceptional Access Program (EAP). 2016. Disponible au :

http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf/odbf_except_access.aspx Consulté en ligne le 2016/12/08

66. Ontario Public Drug Programs. Avis de l'administrateur en chef : Financement de Grastofil (filgrastim) en vertu du PMO. 21 décembre 2016. Disponible au : http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/exec_office_20161221_f.pdf Consulté en ligne le 2017/01/17.

67. Alberta Health. Alberta Drug Benefit List. Special Authorization Guidelines. 2016. Disponible au : https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/dbl_sec1_sa.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

68. Alberta Health. Inflectra (infiximab). 2016. Disponible au : <https://idbl.ab.bluecross.ca/idbl/lookupReviewStatus.do?productID=0000071368#> Consulté en ligne le 2016/12/08

69. Alberta Health. Interactive Drug Benefit List (iDBL). 2016. Disponible au : <https://www.ab.bluecross.ca/dbl/publications.html> Consulté en ligne le 2016/12/08

70. Saskatchewan Health. Exception Drug Status Program. 2016. Disponible au : <http://formulary.drugplan.health.gov.sk.ca/PDFs/APPENDIXA.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08

71. Government of Saskatchewan. Drug Plan and Extended Benefits Branch. 2016. Disponible au : <http://formulary.drugplan.health.gov.sk.ca/> Consulté en ligne le 2017/02/02

72. Saskatchewan Health. The Saskatchewan Cancer Agency Drug Formulary. Décembre 2016. Disponible au : <http://www.saskcancer.ca/Formulary%2012-21-2016> Consulté en ligne le 2017/02/02

73. Government of British-Columbia. Limited Coverage Drugs – Infiximab. 2017. Disponible au : <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-infiximab> Consulté en ligne le 2017/02/02

74. Government of British-Columbia. Limited Coverage Drugs – Filgrastim. Janvier 2017. Disponible au : <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-filgrastim> Consulté en ligne le 2017/02/02

75. Government of British-Columbia. Limited Coverage Drugs – Somatropin. 2017. Disponible au : <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-somatropin> Consulté en ligne le 2017/02/02

76. Food and Drug Administration. Information on Biosimilars. 2016. Disponible au : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/> Consulté en ligne le 2016/12/08

77. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research.

Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for Industry. (Draft). January 2017. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf> Consulté en ligne le 2017/01/22

78. Leah C. From our perspective: Interchangeable biological products. 18 janvier 2017. Disponible à : <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm536528.htm> Consulté en ligne le 2017/01/22

79. State Laws and Legislation Related to Biologic Medications and Substitution of Biosimilars. 2016. Disponible au : <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx> Consulté en ligne le 2016/12/08

80. Légifrance. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2014. Disponible au : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809&categorieLien=id> Consulté en ligne le 2016/12/08

81. Légifrance. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. 2016. (Code de la sécurité publique, article L5125-23). Disponible au : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=8266B8392DEE966E06E2D4EAF4981D41.tpdila18v_2?cidTexte=JORFTEXT000032891743&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000032891526 Consulté en ligne le 2016/12/08

82. Løvik Goll G, Olsen IC, Jorgensen K et coll. Biosimilar Infliximab (CT-P13) Is Not Inferior to Originator Infliximab: Results from a 52-Week Randomized Switch Trial in Norway. Résumé des résultats préliminaires présenté à l'American College of Rheumatology, 2016. Disponible au : <http://acrabstracts.org/abstract/biosimilar-infliximab-ct-p13-is-not-inferior-to-originator-infliximab-results-from-a-52-week-randomized-switch-trial-in-norway/> Consulté en ligne le 2016/12/08

83. Pharmacovigilance on biologicals and biosimilars: a Danish perspective. 2016. Disponible au : <http://gabi-journal.net/pharmacovigilance-on-biologicals-and-biosimilars-a-danish-perspective.html> Consulté en ligne le 2016/12/08

84. Department of health, Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Biosimilar Medicines – Factsheet for Healthcare Professionals. 2016. Disponible au : <http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/biosimilars/biosimilar-medicines-factsheet-for-healthcare-professional> Consulté en ligne le 2016/12/08

85. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1605–12.

86. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1613–20.

87. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know: Headache. *Headache J. Head Face Pain.* 2015; 55: 1171–82.
88. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to Biotherapeutics – The Role of Anti-drug Immune Complexes. *Front. Immunol.* 2016 [cited 2016 Jul 22];7. Disponible au : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00021/abstract> Consulté en ligne le 2016/12/08
89. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 1416.
90. Chong BH, Young-III Choi P, Khachigian L, Perdomo J. Drug-induced Immune Thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2013; 27: 521–40.
91. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann. Oncol.* 2007; 19: 411–9.
92. Impact thérapeutique des biosimilaires de l'infliximab. Point de vue du rhumatologue. Pr Thao PHAM. Marseille. Disponible au : <http://slideplayer.fr/slide/8000772/> Consulté en ligne le 2016/12/08
93. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Draft. 2015. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
94. Song S, Yang L, Trepicchio WL, Wyant T. Understanding the Supersensitive Anti-Drug Antibody Assay: Unexpected High Anti-Drug Antibody Incidence and Its Clinical Relevance. *J Immunol Res.* 2016; 2016:1-8.
95. Steenholdt C, Palarasah Y, Bendtzen K, Teisner A, Brynskov J, Teisner B, et al. Pre-existing IgG antibodies cross-reacting with the Fab region of infliximab predict efficacy and safety of infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2013; 37(12): 1172-83.
96. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps. 2015. Disponible au : <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/> Consulté en ligne le 2016/12/08
97. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. Détection de l'infliximab et des anticorps anti-infliximab avec ELISA ou avec Chromatographie liquide à haute performance. Avis d'évaluation. 2013. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Detection_infliximab_anticorps_anti-infliximab.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
98. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. Détection de l'adalimumab et des anticorps anti-adalimumab par chromatographie liquide à haute performance (Essai

- HPLC-HMSA) et par ELISA (immunoessai). Avis d'évaluation. 2015. Disponible au : https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Fevrier_2016/INESSS-Avis_analyses_bm-fev16_Essai_HPLC-HMSA_Immunoessai.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
99. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. févr 2012; 61(2): 229-34.
100. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*. juill 2016; 65(7): 1132-8.
101. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 29 avr 2016; annrheumdis-2015-208786.
102. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 26 avr 2016; annrheumdis-2015-208783.
103. World health Organisation. Biological Qualifier An INN Proposal Programme on International Nonproprietary Names (INN). 2015. Disponible au : http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
104. Food and Drug Administration. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry. 2017. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf> Consulté en ligne le 2017/02/02
105. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014; 124: 3191–6.
106. Fryklund L, Ritzén M, Bertilsson G, Arnlind MH. Is the decision on the use of biosimilar growth hormone based on high quality scientific evidence? – a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2014; 70(5): 509-17.
107. Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. juin 2013; 3(1): 35-43.
108. Glintborg, I. Juul Sørensen, D. Vendelbo Jensen, N.S. Krogh, A.G. Loft, A. Colic. Three month's clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar infliximab in patients with inflammatory arthritis. Results from the Danbio Registry. *Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR Journal. Abstracts of the EULAR 2016*. 2016. Disponible au : http://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2.toc Consulté en ligne le 2016/12/08

109. Park SH, Kim Y-H, Lee JH, Kwon HJ, Lee S-H, Park DI, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 28 sept 2015; 9(suppl 1): 35-44.
110. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res [Internet]*. 23 juill 2016 [cité 6 sept 2016]; Disponible à: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-016-8843-5>.
111. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*. févr 2016; 10(2): 133-40.
112. ClinicalTrials.gov. To Evaluate the Safety and Efficacy of Remsima™ in Patients With Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC). Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02326155> Consulté en ligne le 2016/12/08
113. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med* Disponible au: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-0428> Consulté en ligne le 2016/12/08
114. Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulácsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ*. mai 2014; 15(S1): 53-64.
115. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ*. mai 2014; 15(S1): 45-52.
116. Tharmarajah S, Abraham I, , Mohammed A, Bagalagel A, MacDonald K. Clinical efficacy and safety of Zarzio® (EP2006), a biosimilar recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Biosimilars*. mars 2014; 1.
117. Gascón P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*. févr 2016; 24(2): 911-25
118. Tesch H, Ulfshfer T, Vehling-Kaiser U, Ottillinger B, Bulenda D, Turner M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Neutropenia with the Biosimilar Filgrastim: A Non-Interventional Observational Study of Clinical Practice Patterns. *Oncol Res Treat*. 31 mars 2015; 38(4): 146-52.
119. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. sept 2015; 26(9): 1948-53.

120. Marin JG, Leung M, Lo C, Tsao NW, Martinusen DJ. Efficacy and safety data of subsequent entry biologics pertinent to nephrology practice: a systematic review. *Can J Kidney Health Dis.* 2014 [cité 29 août 2016];1(1). Disponible au: <http://www.cjkhd.org/content/1/1/34> Consulté en ligne le 2016/12/08
121. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e594–605.
122. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in Oncology: From Development to Clinical Practice. *Semin. Oncol.* 2014; 41: S3–12.
123. American Gastroenterological Association. National Survey Reveals Gastroenterologists' Views on Biosimilar Drugs. 2015. Disponible au : <http://www.biosimilardevelopment.com/doc/national-survey-reveals-gastroenterologists-views-on-biosimilar-drugs-0001> Consulté en ligne le 2016/12/08
124. Devlin SM, Bressler B, Bernstein CN, Fedorak RN, Bitton A, Singh H, et al. Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.* 2013; 27: 567–71.
125. Société nationale Française de Gastroentérologie. Information sur les infliximab biosimilaires. 2015. Disponible au : <http://www.snfge.org/actualite/information-sur-les-infliximab-biosimilaires> Consulté en ligne le 2016/12/08
126. Wish JB. The Approval Process for Biosimilar Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1645–51.
127. Bouchet J-L, Brunet P, Canaud B, Chanliau J, Combe C, Deray G, et al. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'érythropoïétine (EPO). Propositions de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse et de la Société de néphrologie pédiatrique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009; 5: 61–6.
128. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, Keystone EC, Klein AV, Lubiniecki AS, et al. Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals.* 2012; 40: 517–27.
129. National Health Service. What is a Biosimilar Medicine? 2015. Disponible au : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08
130. Mack A. Norway, biosimilars in different funding systems. What works? *Generics Biosimilars Initiat. J.* 2015; 4: 90–2.
131. BioPharma-Reporter.com. Biosimilars discounts and switching will wipe-out J&J's Remicade in Norway, says regulations. 2016. Disponible au : <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Biosimilar-discounts-will-wipe-out-Janssen-s-Remicade-sales-in-Norway> Consulté en ligne le 2016/12/08

132. ViewPoints: Denmark joins Norway in securing a 60 percent-plus discount for biosimilar Remicade – what impact on the rest of Europe? 2016. Disponible au : <http://www.fwbiosimilars.com/viewpoints-denmark-joins-norway-securing-60-percent-plus-discount-biosimilar-remicade-%E2%80%93-what-impact> Consulté en ligne le 2016/12/08
133. Nagai S, Yanagihara R, Kishioka Y. Japanese regulatory authority's perspective on biosimilars. *Lancet Oncol.* 2015; 16: e101.
134. Generics and biosimilars initiative. Australia's PBAC recommends substitution of biosimilars. 2015. Disponible au : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Australia-s-PBAC-recommends-substitution-of-biosimilars> Consulté en ligne le 2016/12/08
135. Australian Government, department of health. Infliximab. The Pharmaceutical Benefits Scheme. 2016. Disponible au : <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10057H-10067W-10184B-10196P-4284L-5753T-5754W-5755X-5756Y-5757B-5758C-6397Q-6448J-6496X-9612X-9613Y-9617E-9654D-9674E> Consulté en ligne le 2016/12/08
136. Brodsky V, Rencz F, Péntek M, Baji P, Lakatos PL, Gulácsi L. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. 2016. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016; 16(1): 119-25.
137. Więcek A, Ahmed I, Scigalla P, Koytchev R. Switching epoetin alfa and epoetin zeta in patients with Renal Anemia on Dialysis: Posthoc analysis. *Adv Ther.* déc 2010; 27(12): 941-52.
138. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals.* 2014; 42: 177–83.
139. Lee H. Is Extrapolation of the Safety and Efficacy Data in One Indication to Another Appropriate for Biosimilars? *AAPS J.* 2014; 16: 22–6.
140. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluations des médicaments. Disponible au : <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments.html> Consulté en ligne le 2017/01/04
141. European Medicines Agency. Inflectra – Summary of product characteristics. 2013. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf Consulté en ligne le 2016/10/04
142. Santé Canada. Inflectra - Monographie de produit. 2016. Disponible au : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035660.PDF Consulté en ligne le 2016/10/04
143. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. 2017. Fin de couverture d'assurance d'un médicament – Inflectra et Remicade. http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/Avis_fin_couverture_remicade_2017_02_15_fr.pdf Consulté en ligne le 2017/02/09
144. Santé Canada. Grastofil - Monographie de produit. 2016. Disponible au : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036637.PDF Consulté en ligne le 2016/10/04
145. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluations des médicaments. Grastofil-Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur

thérapeutique. Décembre 2016.

http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Grastofil_2016_12.pdf Consulté en ligne le 2016/12/16

ANNEXE 1 LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACMTS :	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACAM :	anticorps antimédicament (ACAM), souvent connu par l'expression <i>antidrug antibodies</i> (ADA)
AEM :	Agence européenne du médicament. Connue aussi par l'acronyme EMA (European Medicines Agency)
AMM :	Autorisation de mise en marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APP :	Alliance pancanadienne pharmaceutique
CCEM :	Comité canadien d'expertise sur les médicaments
DCI :	Dénomination commune internationale
DGPSA :	Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada
DPBTG :	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
FDA :	Food and Drug Administration
INESSS :	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OPQ :	Ordre des pharmaciens du Québec
PBR :	Produit biologique de référence
PBU :	Produit biologique ultérieur
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
SEB :	<i>Subsequent Entry Biologic</i>
UE :	Union européenne

ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE

La consultation systématique des sites officiels de cinq agences réglementaires, soit Santé Canada, OMS, AEM, FDA et ANSM, ainsi que de ceux de l'OPQ, de l'INESSS et de l'ACMTS a permis de fournir les définitions, le cadre réglementaire et les recommandations sur l'immunogénicité. L'information publiée par les agences ayant une influence directe sur la pratique au Québec (Santé Canada, OPQ, INESSS et ACMTS) a été privilégiée chaque fois que cela était possible. L'information retrouvée auprès des autres agences a servi de complément en fonction de sa pertinence. C'est ainsi que nous avons fait mention de l'AEM et de la FDA, qui fournissent souvent une information plus élaborée. Les publications émanant de promoteurs n'ont pas été prises en considération.

La recherche portant sur les recommandations et les prises de positions d'associations d'experts a été effectuée à l'aide des sites officiels des associations canadiennes, américaines et françaises d'experts des disciplines médicales de gastroentérologie, de rhumatologie, de néphrologie et d'hémo-oncologie.

La recherche portant sur les données publiées a ciblé les revues systématiques ou les méta-analyses, les études cliniques prospectives évaluant spécifiquement une substitution et les études cliniques observationnelles ou postérieures à la commercialisation portant sur les biosimilaires de l'hormone de croissance, du filgrastim, de l'infliximab, de l'érythropoïétine (EPO) et de l'insuline glargine. Elle a été réalisée sur Pubmed et Google Scholar. Au cours des recherches, les termes suivants ont été ajoutés à la dénomination commune du biosimilaire : *switch*, *interchangeability*, *biosimilar*, *safety*, *immunogenicity*, *clinical experience*. Les études rétrospectives ont été exclues. Seules les études prospectives ont été retenues. Les études englobant un faible nombre de patients ont été exclues.

ANNEXE 3 BIOSIMILAIRES AYANT OBTENU UNE AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ

Le tableau ci-dessous répertorie les biosimilaires autorisés au Canada, aux États-Unis et en Europe, et évalués au Québec, en date de décembre 2016. Les biosimilaires sont classés par substance active. Pour chaque biosimilaire, on précise le nom du promoteur suivi de la date d'autorisation de mise en marché par le pays concerné.

Québec (140)	Canada (5)	États-Unis (4)	Europe (3)
Somatotrophine (produit biologique de référence : Genotropin^{md}- Pfizer)			
Omnitrope ^{md} – Sandoz 2010/06/01	Omnitrope ^{md} - Sandoz GmbH 2009/04/20	Omnitrope ^{md} - Sandoz 2006/05/30 NOTE : Non classé comme biosimilaire, car AMM obtenue avant le BPCI Act sur les biosimilaires)	Omnitrope ^{md} - Sandoz GmbH 2006/04/12
Filgrastim (produit biologique de référence : Neupogen^{md}- Amgen)			
Grastofil ^{md} – Apotex Refus pour valeur thérapeutique 2016/12/16	Grastofil ^{md} – Apotex 2015/12/07.		Biograstim ^{md} – AbZ- Pharma GmbH 2008/09/15
		Granix ^{md} – Teva 2012/08/29 NOTE : Non classé comme biosimilaire, car AMM obtenue avant le BPCI Act sur les biosimilaires)	Tevagrastim ^{md} – Teva GmbH 2008/09/15
			Ratiograstim ^{md} – Ratiopharm GmbH 2008/09/15
			Filgrastim Hexal ^{md} – Hexal AG 2009/02/06
		Zarxio ^{md} - Sandoz 2015/03/06	Zarzio ^{md} –Sandoz GmbH 2009/02/06

Québec (140)	Canada (5)	États-Unis (4)	Europe (3)
			Nivestim ^{md} – Hospira UK Limited 2010/06/08
			Grastofil ^{md} – Apotex Europe BV 2013/10/18
			Accotil ^{md} – Accord Healthcare Ltd 2014/09/14
Infliximab (produit biologique de référence : Remicade^{md} - Janssen Biologics)			
Inflextra ^{md} – Celltrion healthcare 2015/02 2016/10/27 En évaluation prioritaire en vue de l'arrimage du MSSS au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique 2017/02/15 Fin de couverture d'assurance du Remicade ^{md} sauf pour les critères de médicament d'exception et pour les personnes admissibles ayant obtenu ce médicament avant le 15 février	Inflextra ^{md} – Celltrion healthcare 2014/09/04	Inflextra ^{md} - Celltrion Healthcare 2016/04/05	Inflextra ^{md} – Hospira UK Limited 2013/09/10
	Remsima ^{md} – Celltrion healthcare 2014/09/18		Remsima ^{md} – Celltrion healthcare Hungary Kft 2013/09/10
			Flixabi ^{md} – Samsung Bioepis UK Limited 2016/04/01

Québec (140)	Canada (5)	États-Unis (4)	Europe (3)
Insuline glargine (produit biologique de référence : Lantus^{md} – Sanofi Aventis)			
Basaglar ^{md} – Eli Lilly 2016/06/01 En évaluation en vue de l'arrimage du MSSS au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique	Basaglar ^{md} - Eli Lilly 2015/12/18	Basaglar ^{md} - Eli Lilly 2015/12/06 NOTE : Non classé comme biosimilaire, car AMM obtenue sous section 505b2 en tant que nouvelle drogue présentée avec des données réduites.	Abasaglar ^{md} – Eli Lilly Regional Operations 2014/09/09
			Lusduna ^{md} - Merck Sharp & Dohme 2016/11/10
Etanercept (produit biologique de référence : Enbrel^{md} - Pfizer)			
Brenzys ^{md} – Samsung Bioepis Limited 2016/11/21 En évaluation prioritaire en vue de l'arrimage du MSSS au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique	Brenzys ^{md} – Samsung Bioepis Limited 2016/08/31	Erelzi ^{md} - Sandoz 2016/08/30	Benepali ^{md} - Samsung Bioepis UK Limited 2015/11/19
Adalimumab (produit biologique de référence : Humira - AbbVie)			
		Amjevita ^{md} - Amgen 2016/09/23	
Epoetin zeta (produit biologique de référence : Eprex – Janssen Cilag)			
			Retacrit ^{md} – Hospira UK Limited 2007/12/18
			Silapo ^{md} – Stada Arzneimittel AG 2007/12/18

Québec (140)	Canada (5)	États-Unis (4)	Europe (3)
Époeitin alfa (produit biologique de référence : Eprex – Janssen Cilag)			
			Binocrit ^{md} - Sandoz GmbH 2007/08/28
			Epoietin Alfa Hexal ^{md} - Hexal AG 2007/08/28
			Abseamed ^{md} – Medice Arzneimittel Putter GMBH 2007/08/28
Teriparatide (produit biologique de référence : Forsteo – Eli Lilly)			
			Terrosa ^{md} - Gedeon Richter 2016/11/10
			Movymia ^{md} - STADA Arzneimittel 2016/11/10
Follitropine-alpha (FSH) (produit biologique de référence : GONAL-f – Merck)			
			Ovaleap - Teva Pharma B.V. 2013/09/27
			Bemfola - Finox Biotech AG 2014/03/27
Énoxaparine sodique (produit biologique de référence – Clexane – Sanofi Aventis)			
			Inhixa - Shenzen techdow Pharmaceutical 2016/09/15
			Thorinane - Shenzen techdow Pharmaceutical 2016/09/15

ANNEXE 4 COMPARAISON DES POSITIONS DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES

Nous avons procédé à la revue du cadre juridique et des prises de position de quatre agences réglementaires : canadienne (Santé Canada), américaine : Food and Drug Administration (FDA), européenne : European Medicine Agency (EMA) et française : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

	Terminologie	Définition du biosimilaire	Définition du produit biologique de référence	Données non cliniques	Données cliniques (y compris les données d'immunogénicité)	Substitution automatique et règles de substitution	Extrapolation des données à d'autres indications	Nomenclature	Pharmacovigilance
<p>Santé Canada</p> <p>(7) (8) (16) (32)</p>	<p>Produit biologique ultérieur (PBU) modifié pour biosimilaire (novembre 2016)</p>	<p>« Médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada et dont la similarité a été établie avec un médicament biologique de référence. »</p>	<p>« Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble complet de données cliniques et non cliniques. »</p>	<p>Des études non cliniques devraient être menées avant le début de toute étude clinique selon les principes recommandés par la ligne directrice S6 de l'ICH. Ces études devraient être comparatives et viser à détecter des différences importantes entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence.</p>	<p>Les essais cliniques comparatifs sont essentiels pour démontrer la similarité des profils d'efficacité et d'innocuité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. L'analyse de l'immunogénicité du biosimilaire doit se faire dans le cadre d'études cliniques adéquatement conçues et à l'aide de méthodes de pointe qui sont capables de détecter les différences sur le plan de l'immunogénicité entre le médicament de référence et le biosimilaire, en tenant compte de l'incidence possible tant sur le plan de l'efficacité que de l'innocuité.</p>	<p>Santé Canada n'est pas favorable à la substitution automatique par son médicament biologique de référence et recommande que les médecins ne prennent que des décisions parfaitement éclairées concernant l'interchangeabilité thérapeutique.</p>	<p>Une fois la similarité établie, il est possible d'extrapoler les données cliniques d'une indication à d'autres indications, lorsque des justifications sont fournies.</p>	<p>Information officiellement non précisée. L'avis de conformité est accordé avec la même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence mais avec un nom commercial différent</p>	<p>Le plan de pharmacovigilance doit inclure la présentation de rapports périodiques de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques.</p>

	Terminologie	Définition du biosimilaire	Définition du produit biologique de référence	Données non cliniques	Données cliniques (y compris les données d'immunogénicité)	Substitution automatique et règles de substitution	Extrapolation des données à d'autres indications	Nomenclature	Pharmacovigilance
<p>FDA</p> <p>(4) (11) (14) (33) (104)</p>	<p><i>Biosimilar Follow-on biologic</i></p>	<p>« Médicament biologique hautement similaire au produit biologique de référence, malgré des différences mineures sur le plan des composants cliniquement inactifs. » (traduction libre)</p>	<p>« Un produit biologique soumis pour autorisation de mise en marché selon la section 351(a) du PHS Act. » (traduction libre)</p>	<p>Le Public Health Service (PHS) Act requiert que la demande 351(k) en vue de l'autorisation de mise en marché d'un biosimilaire (<i>Biologics License Application</i>) contienne des informations démontrant la biosimilarité d'après des données issues d'études animales (y compris des données toxicologiques).</p>	<p>Sur le plan scientifique, une étude clinique comparative sera nécessaire pour appuyer la démonstration de biosimilarité.</p> <p>Données appuyées par au moins une étude clinique établissant une comparaison entre le potentiel immunogène du biosimilaire et celui du produit biologique de référence.</p>	<p>Le <i>Purple Book</i> mentionne les produits biologiques biosimilaires et les produits biologiques interchangeables. Ce registre est en cours d'élaboration.</p> <p>Un produit biologique reconnu pour être interchangeable peut être automatiquement substitué au produit biologique de référence par un pharmacien sans l'intervention du prescripteur (section 351(i)(3) du PHS Act).</p>	<p>Le promoteur doit fournir une justification scientifique suffisante de l'extrapolation des données cliniques pour soutenir la présence de la biosimilarité dans chaque indication pour laquelle une autorisation est souhaitée.</p>	<p>Même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence, suivie d'un suffixe de 4 lettres.</p>	<p>Surveillance postérieure à la commercialisation</p>

	Terminologie	Définition du biosimilaire	Définition du produit biologique de référence	Données non cliniques	Données cliniques (y compris les données d'immunogénicité)	Substitution automatique et règles de substitution	Extrapolation des données à d'autres indications	Nomenclature	Pharmacovigilance
EMA (12) (28) (29) (30)	<i>Biosimilar</i>	« Produit biologique contenant une version d'une substance active d'un produit biologique déjà autorisé dans l'Union européenne ». (traduction libre)	« Le produit biologique de référence doit être un produit biologique déjà autorisé dans l'Union européenne sur la base d'un dossier complet. » (traduction libre)	Afin d'appuyer la biosimilarité, des études non cliniques pertinentes devraient être réalisées avant le début des études cliniques.	Généralement, le but des données cliniques consiste à examiner les légères différences mises en évidence à des étapes précédentes et de confirmer que la performance clinique du biosimilaire est comparable à celle du produit biologique de référence. Le potentiel immunogène d'un biosimilaire devrait être évalué de façon comparative avec celui du produit de référence selon les principes du Committee for Medicinal Products for Human Use.	Il appartient à chaque État de l'Union européenne de mettre en place une politique de substitution des produits biologiques.	L'extrapolation du produit biologique de référence à d'autres indications est envisageable si elle repose sur une justification scientifique appropriée.	Même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence mais nom commercial différent.	Plan de gestion des risques

	Terminologie	Définition du biosimilaire	Définition du produit biologique de référence	Données non cliniques	Données cliniques (y compris les données d'immunogénicité)	Substitution automatique et règles de substitution	Extrapolation des données à d'autres indications	Nomenclature	Pharmacovigilance
ANSM (2) (80)	Biosimilaire	« Médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être considéré comme une spécialité générique. »	« Médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet. »	Études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont comparatives.	Le dossier de demande d'autorisation comprendra un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence. Une attention particulière doit être portée à la possible immunogénicité du produit étudié.	La substitution automatique peut être envisagée en début de traitement, le prescripteur ne doit pas s'y être opposé, le patient et le prescripteur doivent en être informés, la substitution doit être accompagnée d'une mention sur l'ordonnance et de l'inscription au dossier pharmaceutique. La liste de référence des médicaments biosimilaires est en cours d'élaboration.	L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions.	Information non précisée	Chaque laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables de ces médicaments. Plan de pharmacovigilance et plan de gestion des risques.

ANNEXE 5 MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES CLINIQUES COMPARATIVES EXIGÉES D'UN PROMOTEUR POUR LA DÉTERMINATION DE LA SIMILARITÉ ENTRE LE BIOSIMILAIRE ET SON PBR EN VUE DE L'OBTENTION D'UNE AMM

Critères	Études pharmacocinétiques	Étude comparative de phase III
Méthodologie de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • À dose unique, en chassé-croisé acceptée • En parallèle, préférable si la molécule a une longue demi-vie ou présente un risque élevé d'immunogénicité 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisée, contrôlée, en parallèle, en double aveugle de préférence • Dose et voie d'administration du biosimilaire identiques au médicament biologique de référence • Durée : suffisante pour pouvoir détecter des différences potentielles entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité (critères précis exigés non définis) • Études d'équivalence préférables aux études de non-infériorité • Marge d'équivalence : choisie pour distinguer les différences cliniques pertinentes au risque alpha de 5 %.
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Volontaires sains acceptés • Sujets malades préférables, car moins de risque de développer une réaction d'immunogénicité et englobe l'influence de la pathologie dans les paramètres pharmacocinétiques • Population « suffisamment » sensible et homogène pour permettre les extrapolations aux autres populations (critères précis exigés non définis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Représentative de la pathologie traitée Population « suffisamment » sensible : population dans laquelle les différences potentielles entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence sont le plus facilement détectables (critères précis exigés non définis). Les résultats de l'étude peuvent être utilisés à l'appui de l'extrapolation des indications. • Nombre : suffisant pour permettre la détection des différences potentielles entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence (critères précis exigés non définis).
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> • Paramètres pharmacocinétiques : Cmax, Tmax, SSC (Surface Sous la Courbe) • Bioéquivalence : déterminée par le calcul de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio générique par rapport au médicament de référence des moyennes de la SSC et de la Cmax, qui doivent rester dans l'intervalle de 80 à 125 %. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicateurs cliniquement pertinents et sensibles pour détecter des différences potentielles. Ces indicateurs sont souvent les mêmes que ceux utilisés dans les études d'efficacité du médicament biologique de référence. Le promoteur du biosimilaire n'est cependant pas tenu d'évaluer les mêmes indicateurs que dans les études d'efficacité du médicament biologique de référence. • L'étude ne vise pas à démontrer l'efficacité du principe actif (études déjà réalisées avec le médicament de référence) mais à démontrer que la performance clinique du biosimilaire est comparable à celle du médicament biologique de référence.

Références (7) (28)

ANNEXE 6 POSITION DES PAYS SUR LA SUBSTITUTION

Royaume-Uni	Les lignes directrices nationales de la NHS ne recommandent ni la substitution ni l'interchangeabilité des biosimilaires. Les biosimilaires ne doivent pas être prescrits selon la DCI mais par leur nom commercial. (129)
Norvège	<p>En 2010, le filgrastim a été ajouté à une « liste de substitution », ce qui permet la substitution automatique de Neulasta^{md} (filgrastim) par son biosimilaire.</p> <p>Les produits biologiques, comme l'EPO, le filgrastim ou l'infliximab, ne sont plus remboursés par le système d'assurance maladie national mais par le système d'assurance régional chargé de rembourser tous les médicaments prescrits à l'hôpital. La nécessité d'optimiser les dépenses de santé à l'échelle régionale et le fait que les biosimilaires sont moins chers que les PBR ont facilité l'implantation des biosimilaires en Norvège. (130)</p> <p>Pour encourager la prescription de Remsima^{md}, Orion Pharma a offert Remsima^{md} à environ 70 % du prix du Remicade^{md}, entre le 2015/03/01 et le 2016/02/29.</p> <p>Les quatre régions de la Norvège recommandent de substituer Remicade^{md} par Remsima^{md}. (131)</p> <p>L'étude NOR-SWITCH, financée par le gouvernement norvégien, permettra de mieux connaître les conséquences cliniques d'une substitution de Remicade^{md} par Remsima^{md}. Résultats à paraître en 2017. (82) Après 52 semaines, les résultats préliminaires ont montré que le biosimilaire n'est pas inférieur à Remicade^{md} (critère : progression de la maladie).</p>
Danemark	<p>Le conseil national danois chargé du bon usage des médicaments qui sont chers dans les établissements hospitaliers a recommandé l'utilisation de l'infliximab, qui était le moins cher en 2015. (83) Remsima^{md} étant 70 % moins cher que Remicade^{md} au Danemark, la substitution de Remicade^{md} par Remsima^{md} a été recommandée. (131) (132).</p> <p>Les conséquences cliniques de cette substitution peuvent être suivies grâce à la base de données nationale DANBIO collectant des données sur les patients atteints de pathologies rhumatologiques.</p>
Japon	La substitution automatique des biosimilaires n'est pas autorisée (2015) (133)

<p>Australie</p>	<p>Il n'existe pas de substitution automatique ou non contrôlée des médicaments inscrits au <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> (PBS) en Australie. (84)</p> <p>Les médicaments pouvant faire l'objet d'une substitution inscrits au PBS sont désignés par un <i>a-flag</i>, qui signifie qu'il s'agit d'équivalents thérapeutiques. Cette dénomination s'applique aux génériques et aux biosimilaires. Le <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> recommande la substitution des PBR par leurs biosimilaires et est chargé d'évaluer si le biosimilaire remplit les conditions pour être désigné par un <i>a-flag</i>. (134)</p> <p>D'après le PBS, Remicade^{md} peut être remplacé par Inflectra^{md} pour les indications arthritiques et les maladies inflammatoires de l'intestin.</p> <p>Les critères déterminant la substitution par le pharmacien sont les suivants : (84)</p> <p>« <i>L'Australia's Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) has recommended that biosimilars are suitable for substitution at the pharmacy level</i></p> <p><i>The PBAC advised that the following would be relevant considerations in establishing that a biosimilar could be 'a' flagged with the originator biological:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Absence of data to suggest significant differences in clinical effectiveness or safety compared with the originator</i> • <i>Absence of identified populations where the risks of using the biosimilar are disproportionately high</i> • <i>Availability of data to support switching between the originator and the biosimilar</i> • <i>Availability of data for treatment-naïve patients initiating on the biosimilar</i> • <i>Whether the Therapeutic Goods Administration has deemed a product to be biosimilar with the originator biological »</i>
<p>Hongrie (137)</p>	<p>Depuis mai 2014, seul l'infliximab (Inflectra^{md}) est remboursé pour les patients nécessitant une nouvelle induction dans l'indication des maladies inflammatoires de l'intestin. Nouvelle induction définie comme aucun traitement avec l'infliximab (PBR ou biosimilaire) dans les 12 mois précédents. La substitution du biosimilaire au PBR n'est pas autorisée.</p>

ANNEXE 7 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES SÉLECTIONNÉES

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Hormones de croissance			
<p><i>Flyklund (2014). Is the decision on the use of biosimilar growth hormone based on high quality scientific evidence? – a systematic review (106)</i></p>	<p>Revue systématique N = 1542 résumés, lecture complète (N = 24), retenus (N = 6)</p> <p>Pas de substitution PBR : Humatrope^{md}, Genotropin^{md} PBU : Omnitrope^{md}</p> <p>N = 748 patients Dont 734 vierges de tout traitement Déficit en hormone de croissance Syndrome de Turner</p> <p>T suivi moyen : 12 mois</p>	<p>Efficacité (NS) Vitesse de croissance en cm/année ou taille (cm) ou « Score de déviation standard » (taille)</p> <p>Innocuité Pas de méthode d'évaluation de qualité pour évaluer l'innocuité</p> <p>Immunogénicité Dosage des ACAM Comparaison impossible en raison des différences deméthodologie</p>	<p>Étude portant sur PBU non approuvé par EMA (Omnitrope^{md} en poudre – Pologne 2007)</p> <p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Aucune étude ne remplit les critères de RCT de grande qualité (ex. : randomisation non décrite 5/6 – certaines études avec petit N – puissance insuffisante).</p> <p>Méthodes qualitatives plutôt que quantitatives ou non validées</p> <p>Puisque les biosimilaires ne sont pas identiques, il est indispensable de mettre l'accent sur la qualité des études cliniques comparatives et des méthodes analytiques afin de garantir la sécurité des patients.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p>Flodmark (2013) <i>Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden</i> (107)</p>	<p>Etude observationnelle Monocentrique</p> <p>Substitution x 1 PBR : Genotropin^{md} par PBU : Omnitrope^{md}</p> <p>N = 98 patients Déficit en hormone de croissance, syndromes de Turner, de Prader-Willi</p> <p>T av. : env. 12 mois T apr.: env. 24 mois</p>	<p>Efficacité (NS) Taille (cm), « Score de déviation standard » (taille)</p> <p>Innocuité (NS) N = 18 douleur au point d'injection dans les 12 mois après la substitution</p> <p>Immunogénicité Pas de dosage d'ACAM</p>	<p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Substitution réalisée avec succès, sans effet négatif sur la croissance et aucun effet indésirable grave ou inattendu.</p> <p>Substitution associée à des économies substantielles.</p>
Anti-TNF/infliximab			
<p>Yoo (2016). <i>Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis : comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study.</i> (101)</p>	<p>RCT multicentrique observationnelle Étude d'extension ouverte de l'étude PLANETRA</p> <p>Substitution de Remicade^{md} par CT P13 N = 302 Adulte Polyarthrite rhumatoïde Recevant méthotrexate en traitement concomitant</p> <p>N = 158 maintenus sous CT P13 N = 144 substitution de Remicade^{md} par CTP13</p> <p>T av. substitution : 54 semaines (étude PLANETRA) T apr. substitution : 48 semaines (phase d'extension)</p>	<p>Durée d'observation totale : 102 semaines</p> <p>Efficacité Scores ACR20 (NS), ACR50 (NS), ACR70 (NS)</p> <p>Innocuité (NS)</p> <p>Immunogénicité anticorps anti-infliximab (NS)</p>	<p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Cette étude d'extension démontre que la substitution de Remicade^{md} par CT P13 n'a pas entraîné d'effets délétères sur l'efficacité, l'innocuité, l'immunogénicité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et recevant du méthotrexate. De plus cette étude démontre que le traitement de maintenance par CT P13 est demeuré efficace et bien toléré sur plus de 2 ans de traitement.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p>Park (2016). <i>Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis : 102-week data from the PLANETAS extension study.</i> (102)</p>	<p>RCT multicentrique observationnelle Étude d'extension ouverte de l'étude PLANETAS</p> <p>Substitution x1 PBR : Remicade^{md} par PBU : CT P13 N = 174 Patients non vierges de tout traitement Adulte Spondylarhrite ankylosante N = 88 maintenus sous CT P13 N = 86 substitution de Remicade^{md} par CT P13</p> <p>T av. substitution : 54 semaines (étude PLANETAS) T apr. substitution : 48 semaines (phase d'extension) T d'observation total : 102 semaines</p>	<p>Efficacité Scores ASAS20 (NS), ASAS40 (NS)</p> <p>Innocuité (NS) Immunogénicité anticorps anti-infliximab (NS)</p>	<p>Conclusion des auteurs : Il s'agit de la première étude montrant que la substitution de Remicade^{md} par un PBU est possible sans effets négatifs sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement pour les patients atteints de spondylarhrite ankylosante. Dans le groupe de patients maintenus sous CTP13, le PBU a été efficace et bien toléré pendant un traitement de plus de 2 ans.</p>
<p>Nor-Switch (2016) (82)</p>	<p>RCT multicentrique non infériorité</p> <p>Substitution x 1 PBR : Remicade^{md} par PBU : CT P13 1 groupe de patients a poursuivi le traitement sous Remicade^{md} et 1 groupe de patients est passé sous CT P13 (ratio 1 :1) N = 482 patients</p>	<p>Les résultats seront publiés en 2017</p> <p>Résultats préliminaires : (Octobre 2016) Après 52 semaines de traitement, CT P13 ne s'est pas montré inférieur à Remicade^{md} quant à la progression de la maladie</p>	<p>Étude financée par le gouvernement norvégien</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
	<p>Patients non vierges de tout traitement : traitement stable avec le PBR Remicade durant les 6 derniers mois</p> <p>Spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et colite ulcéreuse), arthrite psoriasique, psoriasis</p> <p>T suivi : 52 semaines</p>	<p>Efficacité Détérioration de la maladie (ensemble de critères objectifs et/ou consensus entre patient et médecin menant à un changement majeur du traitement)</p> <p>Innocuité Anticorps anti-infliximab Incidence des effets indésirables (y compris réaction à la perfusion)</p>	
<p>Glintborg 2016 <i>Three month's clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar infliximab in patients with inflammatory arthritis. Results from the Danbio Registry</i> (108)</p>	<p>Etude observationnelle multicentrique</p> <p>Substitution x 1 PBR : de Remicade^{md} par PBU : Remsima^{md} N = 647 patients Non vierges de tout traitement (Tx d'au moins 4 ans avant l'étude) Adulte Maladies inflammatoires rhumatismales</p> <p>T av. substitution : 3 mois T apr. substitution : 3 mois</p>	<p>Efficacité (NS) Activité de la maladie non affectée</p> <p>Innocuité ~6 % arrêt à cause du manque d'efficacité ou des effets indésirables.</p> <p>Immunogénicité Dosage des ACAM</p>	<p>Résultats non publiés. Résumé présenté à l'EULAR 2016. Danish Rheumatologic Biobank : banque biologique danoise nationale, créée en 2015 et financée par l'association de patients « The Danish Rheumatism Association » et les hôpitaux publics. But : identifier de nouveaux biomarqueurs pour permettre un traitement personnalisé des patients atteints de pathologies rhumatismales inflammatoires. Envois d'échantillons biologiques. Le médecin complète la base avec des données sur la pathologie du patient, l'évolution clinique et le traitement reçu, et le patient</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
			<p>complète la base avec des données sur la tolérance du traitement</p> <p>Conclusion de l'auteur :</p> <p>L'activité de la maladie n'a pas été influencée de façon marquée pour la majorité des patients.</p> <p>En raison de l'observation de perte d'efficacité ou d'EIM chez quelques patients, d'autres études devraient être réalisées avant qu'une substitution thérapeutique ne résultant pas d'une décision médicale mais gouvernementale soit recommandée.</p> <p>Autres commentaires Courte durée de suivi. Pas de comparaison de l'arrêt de Tx par rapport aux données connues sous l'effet du PBR.</p>
<p>Park (2015) <i>Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea</i> (109)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Substitution x 1 PBR : Remicade^{md} par PBU : CT P13 N = 173 patients Crohn (N = 83), Crohn fistulizante (N = 12), Colite ulcéreuse (N = 78)</p>	<p>Efficacité - comparable Réponse clinique et maintien de la rémission Index d'activité de la maladie de Crohn, score Mayo partiel à T = 14 semaines et T = 30 semaines</p> <p>Innocuité - comparable</p>	<p>Comparaison des résultats aux données issues d'études observationnelles avec Remicade^{md}</p> <p>Substitution Crohn, N = 27 (87 %), pas de détérioration clinique Cohn fistulizante, N = 2 (50 %) rémission maintenue</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
	<p>Adulte T suivi =30 semaines Traitements concomitants : corticostéroïdes et azathioprine, 6-mercaptopurine et/ou 5- aminosalicylate</p>	<p>Immunogénicité Pas de dosage des ACAM</p>	<p>Colite ulcéreuse, N = 11 pas de détérioration clinique et rémission maintenue</p> <p>Conclusion des auteurs : CT P13 est bien toléré et efficace pour les patients atteints de la maladie de Crohn, de la maladie de Crohn fistulisante et de colite ulcéreuse.</p> <p>Des comparaisons avec des données déjà publiées pour Remicade^{md} révèlent que l'efficacité et l'innocuité de CT P13 sont comparables avec celles de Remicade^{md}.</p>
<p>Benucci (2016). <i>Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study.</i> (110)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Substitution x 1 PBR : non spécifié par PBU non spécifié</p> <p>N = 41 patients Non vierges de tout traitement – durée PBR : 73 mois (médiane) Spondyloarthritis – inactive ou modérée T av. : > 6 mois T apr. : 6 mois</p>	<p>Efficacité Scores BASDAI (NS), BASFI (NS), ASDAS-CRP (NS), DAS28-CRP (NS), MASES (NS), VAS douleur (NS). Durée raideur matinale : I-PBR 7,2 vs 5,8 minutes (p = 0,02) (SS).</p> <p>Innocuité</p> <p>Immunogénicité Concentration infliximab Anticorps anti-infliximab</p>	<p>Substitution obligatoire légalement en Toscane (avril 2015)</p> <p>Faible nombre de patients</p> <p>Conclusion des auteurs : Pas de différences statistiques pour l'efficacité, l'innocuité ou le taux d'anticorps anti-infliximab.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p>Gecse (2016) <i>Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort.</i> (111)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Pas de substitution PBU : CT P13 (Infliximab^{md} - Inflectra^{md})</p> <p>N = 210, Crohn (N = 126) et Colite ulcéreuse (N = 84) Adulte Vierges de tout traitement : Aucun patient n'a reçu de Remicade^{md} dans les 12 mois avant le début de l'étude Crohn : modéré à sévère réfractaire ou dépendant aux corticostéroïdes OU maladie fistulante réfractaire Colite : réfractaire OU dépendant aux corticostéroïdes ou aiguë sévère réfractaire aux stéroïdes Crohn : 22,3 % avaient déjà reçu Remicade^{md} 3,9 % avaient déjà reçu Adalimumab^{md} Traitements concomitants : corticostéroïdes et azathioprine/6-mercaptopurine</p> <p>T suivi : 14 et 30 semaines (phase d'introduction) Puis phase de maintien si rémission ou réponse à semaine 14 (en cours) (<i>ad</i> 54 sem.)</p>	<p>Efficacité – comparable</p> <p>Taux de réponse clinique et de rémission à l'induction (sem. 8-14) ET taux de réponse clinique (sem. 30)</p> <p>Innocuité Pas de comparaison avec le PBR Taux EIM plus faible que études PLANETAS et PLANETRA</p> <p>Taux de réactions liées à la perfusion : comparable aux études PLANETAS et PLANETRA</p> <p>Comparaison sans exposition <i>versus</i> exposition antérieure : Nombre de réactions d'hypersensibilité immédiate plus élevé parmi les patients ayant déjà reçu un PBR et un congé de traitement de plus de 1 an.</p> <p>Immunogénicité Dosage des ACAM et de l'infliximab (creux) Pas de comparaison avec le PBR</p> <p>Comparaison sans exposition <i>versus</i> exposition antérieure :</p>	<p>Décision du « Hungarian National Health Fund » : remboursement d'Inflectra^{md} pour patient avec MII, en début de Tx.</p> <p>Comparaison des résultats aux données issues d'études observationnelles et rétrospectives avec Remicade^{md} et aux études PLANETAS et PLANETRA (Contexte : préoccupation suite à extrapolation basée sur des données rétrospectives en MII – méthodologie élaborée pour données prospectives manquantes de CT P13 en MII)</p> <p>Stratégie de suivi harmonisée pour l'efficacité, l'innocuité et l'immogénicité dans tous les centres.</p> <p>Conclusion des auteurs : CT-P13 est efficace et sécuritaire en traitement d'induction de MII. Efficacité et innocuité observées comparables à celles observées ds études observationnelles du PBR.</p> <p>Étude n'évaluant pas l'interchangeabilité.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
		taux d'ACAM de base plus élevé, creux infliximab plus faible, taux de rémission plus faible (14 sem.), pas de différence taux de rép. clinique ni rémission (30 sem.)	Études supplémentaires nécessaires pour évaluer l'efficacité dans le maintien de rémission.
<p><i>To Evaluate the Safety and Efficacy of Remsima™ in Patients With Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC)</i> (112)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Pas de substitution Administration de Remsima^{md}</p> <p>N = 500 patients env. Crohn, colite ulcéreuse, Crohn fistulante de l'adulte et pédiatrique</p> <p>T suivi : 5 ans</p>	<p>Étude en cours (début en 2014)</p> <p>Efficacité :</p> <p>Innocuité :</p> <p>Immunogénicité :</p>	<p>Étude financée par Celltrion. République tchèque.</p>
<p>Chingcuanco (2016). <i>Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- Inhibitors Compared With Their Reference Biologics</i> (113)</p>	<p>Revue systématique (Nt = 19) <u>RCT (N = 13) dont phase I (N = 8) et Phase III (N = 5)</u> <u>Études observationnelles (N = 6) dont</u> transversale (N = 2), cohorte prospective (N = 2), cohorte rétrospective (N = 1), série de cas rétrospective (N = 1)</p> <p>Pas de substitution ou substitution du PBR par PBU</p> <p>N = 23 à 250 patients N dans 5 études phase III = 250-606 patients</p>	<p>Efficacité (NS) Objectif primaire des études : score uniformisé selon la pathologie auto-immune, taux de rémission (ASAS, ACR)</p> <p>Innocuité (NS)</p> <p>Immunogénicité (NS) Évaluée dans N = 10 RCT Dosage des ACAM</p>	<p>Inclut des données rétrospectives.</p> <p>Études hétérogènes (population, intervention, événements étudiés) empêchent le jumelage quantitatif des résultats.</p> <p>Revue systématique respectant plusieurs standards recommandés par PRISMA pour revues systématiques.</p> <p>Plusieurs études pouvant avoir été biaisées en raison de conflits d'intérêts (personnel</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
	<p>Inclusion : Études comparant efficacité, EIM, immunogénicité OU pharmacocinétique. Toutes tailles, toutes méthodologies, volontaires sains OU patients avec substitution PBR par PBU.</p> <p>Patients traités par anti-TNF : adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab; Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn et colite ulcéreuse.</p> <p>T suivi : 7-54 semaines T suivi typique études phase III : 48-54 semaines</p>		<p>impliqué/promoteurs).</p> <p>Taux anticorps antimédicament plus faible chez les patients recevant Etanercept.</p> <p>Conclusion des auteurs : Efficacité, innocuité et immunogénicité (NS) en cas de substitution entre le produit biologique de référence et le PBU.</p> <p>Subventionné en partie par John Hopkins Center for Excellence in regulatory science and innovation.</p>
<p>Baji (2014). <i>Efficacy and safety of infliximab-biosimilars compared to other biologicals drugs in rheumatoid arthritis : a mixed treatment comparison.</i> (114)</p>	<p>Méta-analyse MEDLINE, Cochrane Library 2009-2013 Nt : 36 RCT</p> <p>Pas de substitution</p> <p>Inclusion RCT double insu, parallèle évaluant abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab, et I-PBU dans au</p>	<p>Efficacité N patients avec réponse + critères American College Rheumatology (ACR 20, ACR 50) T : 24 semaines Tous Rx > P</p> <p>ACR20 - OR (IC95) Etanercept > P 2,72 (IC95 1,47-4,71) (SS) Infliximab > P 2,71 (IC95 1,51-4,54) (SS) I-PBU>P 3,47 (IC95 0,85-9,7) (NS) ACR50 - OR (IC95) Etanercept > P 3,07 (1,68-5,38) (SS)</p>	<p>Dans ces études : le PBU est comparé au PBT et d'autres biologiques sont comparés au placebo.</p> <p>Conclusion des auteurs : Pas de différence significative sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité de I-PBU et des autres biologiques dans le Tx de l'arthrite rhumatoïde</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
	<p>moins 1 bras de la RCT. Tx combinés biologique et DMARD N > 15000 pts (ACR20) N > 14500 pts (ACR50) N > 14700 pts (EIM) Adultes <i>Mixed treatment comparison</i></p>	<p>Infliximab > P 3,3 (1,82-5,66) (SS) I-PBU > P 4,06 (1,01-11,54) (SS)</p> <p>I-PBU vs autres biologiques (NS)</p> <p>Innocuité Observation d'EIM sérieux T 24 semaines I-PBU vs P : OR=1,87 (IC 95 % : 0,74-3,87) (NS)</p> <p>Immunogénicité Pas de dosage d'ACAM</p>	<p>Qualité des études évaluée avec score JADAD</p> <p><i>Mixed treatment comparison</i> : permet d'effectuer des comparaisons indirectes en paires de différents Tx. (Directes disponibles : I-PBU vs infliximab ET autres biologiques vs P).</p>
<p>Baji (2014). <i>Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis.</i> (115)</p>	<p>Méta-analyse MEDLINE, Cochrane Library 2005-2013 Nt : 13 RCT</p> <p>Pas de substitution Inclusion -13 études RCT double insu, parallèle évaluant adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab et I-PBU dans au moins 1 bras de la RCT Monothérapie biologique N > 2300 pts (ASAS20 – T 12 sem.) (N = 12RCT) N > 1300 pts (ASAS20 – T 24 sem.) (N = 5RCT) <i>Mixed treatment comparison</i></p> <p>Tsuivi : 12-24 semaines</p>	<p>Efficacité N patients 20 % amélioration + critères Spondylarthritis International Society (ASAS20) T : 12 et 24 semaines Tous Rx > P <u>ASAS20 (T 12 sem)</u> - OR (IC95) Etanercept > P 4,35 (3,09-5,96) (SS) Infliximab > P 6,74 (3,81-11,3) (SS) I = PBU > P 6,39 (2,75-12-78) (SS) <u>ASAS20 (T 24 sem)</u> - OR (IC95) Etanercept > P 4,76 (2,73-7,81) (SS) Infliximab > P 7,2 (3,68-13,19) (SS) I-PBU > P 6,25 (2,55-13,14) (SS)</p> <p>I-PBU vs autres biologiques (NS)</p> <p>Innocuité Observation d'EIM sérieux T 24 semaines</p> <p>Immunogénicité Pas de dosage d'ACAM</p>	<p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Pas de différence significative sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité de I-PBU et des autres biologiques dans le Tx de la spondilite</p> <p>Qualité des études évaluée avec score JADAD</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Filgrastim			
<p>Tharmarajah (2014) <i>Clinical efficacy and safety of Zarzio EP2006, a biosimilar recombinant human granulocyte colony stimulating factor – revue de la littérature</i> (116)</p>	<p>Revue systématique</p> <p>Nt = 4 études total et 1 article combinant l'analyse de 5 études Pas d'études de substitution</p> <p>Type d'études : -1 étude RCT de phase III ouverte avant commercialisation -3 études observationnelles monocentriques apr. commercialisation : 1 rétrospective, 1 comparative et 1 non comparative N = 401 patients (de 48 à 102)</p> <p>1 analyse de 5 études apr. commercialisation (2013) N = 1302 ayant reçu au minimum 1 cycle de chimiothérapie et du G-CSF en prévention de NF, Patients vierges et non vierges de tout traitement</p> <p>Pas étude de substitution</p>	<p>Efficacité (NS) Durée de la neutropénie fébrile sous chimiothérapie, nombre de cellules souches mobilisées</p> <p>Qualité des études : Comparaison avec les données de la littérature pour l'étude phase III 1 étude observationnelle rétrospective 1 étude observationnelle ne présente pas de données d'innocuité</p> <p>Innocuité (NS)</p> <p>Immunogénicité (NS) Pas de données dans les études sur le dosage des ACAM</p>	<p>Comparaison des résultats de l'étude de phase III aux données de la littérature Neupogen^{md} (Holmes et al.)</p> <p>Aucune donnée de pharmacovigilance ne rapporte la présence d'anticorps antifilgrastim chez les patients ayant reçu Zarzio^{md}</p> <p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Les données d'innocuité et d'efficacité obtenues lors des études cliniques de Zarzio^{md} sont similaires à celles obtenues à Neupogen^{md}. Zarzio^{md} et Neupogen^{md} peuvent être considérés comme interchangeables. D'autres études sont nécessaires pour confirmer le profil d'innocuité de Zarzio^{md} à plus long terme.</p>
<p>Blackwell (2015) <i>Comparison of EP2006, a Filgrastim Biosimilar, to the Reference: a Phase III, Randomized, Double-Blind Clinical Study in the Prevention of Severe</i></p>	<p>RCT multicentrique, étude de non infériorité</p> <p>Substitution x 1 PBR : Neupogen^{md} par PBU : Zarzio^{md} N = 218</p>	<p>Durée : 2011-2013</p> <p>Efficacité (NS) Durée de la neutropénie fébrile au 1^{er} cycle puis à chaque cycle de chimiothérapie</p>	<p>Conclusion des auteurs :</p> <p>Cette étude démontre que le PBR et le PBU Zarzio^{md} du filgrastim sont similaires sans différence d'efficacité et d'innocuité significative pour la prévention de la neutropénie</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p><i>Neutropenia in Patients with Breast Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy</i> (119)</p>	<p>Adulte Patients vierges de tout traitement</p> <p>6 cycles de chimiothérapie 4 bras de traitement : - 2 bras sans substitution (Zarzio^{md} ou Neupogen^{md}) - 2 bras avec substitution (Zarzio^{md} puis Neupogen^{md} et Neupogen^{md} puis Zarzio^{md})</p>	<p>Innocuité (NS)</p> <p>Immunogénicité (NS) Dosage des ACAM</p>	<p>sévère. Le PBU du filgrastim représente une solution de remplacement intéressante au PBR, potentiellement bénéfique pour le système de santé, car permet d'augmenter l'accès des patients au filgrastim.</p> <p>Autre commentaire : Le filgrastim est peu immunogène. La substitution n'entraîne pas d'augmentation du risque de développer des anticorps antifilgrastim.</p>
<p>Gascón. (2016) <i>Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study)</i> (117)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Pas de substitution</p> <p>N = 1496 patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie myélosuppressive (6 213 cycles) Adulte Patients vierges et non vierges de tout traitement</p> <p>Zarzio^{md} en prophylaxie primaire ou secondaire (N = 1447)</p>	<p>Efficacité (NS) Mesure des effets de la survenue de la neutropénie chimio induite et de la neutropénie fébrile</p> <p>Innocuité (NS) Douleurs musculo-squelettiques : 24,7 % des patients</p> <p>Immunogénicité (NS) Pas de données dans les études sur le dosage des ACAM</p>	<p>Comparaison des résultats de l'étude avec des données de la littérature sur Neupogen^{md}</p> <p>Conclusion des auteurs : Les données d'efficacité et d'innocuité obtenues lors de l'utilisation de Zarzio^{md} en prophylaxie sont comparables à celles obtenues avec le PBR du filgrastim (données de la littérature). Ceci souligne l'efficacité et la sécurité d'emploi de Zarzio^{md} en prophylaxie dans une pratique clinique quotidienne.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p>Tesch (2015) <i>Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Neutropenia with the Biosimilar Filgrastim: A Non-Interventional Observational Study of Clinical Practice Patterns</i> (118)</p>	<p>Étude observationnelle multicentrique</p> <p>Pas de substitution</p> <p>N = 1337 patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie 50 % cancer du sein A médian : 59,4 ± 12,7 ans Statut des patients vierges/non vierges de tout traitement non précisé</p> <p>Zarzio^{md} en prophylaxie primaire ou secondaire Adulte T : 2010-2013</p>	<p>Efficacité (NS) Complications liées à la neutropénie fébrile T= cycle 1, 2, 3 de chimiothérapie</p> <p>Innocuité (NS) Douleurs musculo-squelettiques</p> <p>Immunogénicité (NS) Pas de dosage des ACAM</p>	<p>Comparaison des résultats de l'étude avec les résultats de l'étude de phase III de Zarzio^{md}</p> <p>Conclusion des auteurs : Dans cette étude observationnelle en pratique clinique réelle, le PBU du filgrastim était efficace, bien toléré et a donné des résultats concordants avec ceux obtenus lors des études de phase II et III.</p>
Érythropoïétines (EPO)			
<p>Société Canadienne de néphrologie (2014) <i>Efficacy and safety data of subsequent entry biologics pertinent to nephrology practice: a systematic review</i> (120)</p>	<p>Revue systématique MEDLINE : 1946-2013 EMBASE : 1974-2013 Nt = 146 articles, retenus (N = 12) dont HX575 (N = 3) Épo zeta (N=5) Épo thêta (N = 2)</p> <p>Pas de substitution et Substitution x 1 dans une étude (Lonnemann 2011) PBR : epoetin alpha, epoetin beta et darbepoetin par PBU : epoetin zeta, HX575 et epoetin theta</p>	<p>Efficacité - « similaires » Taux d'hémoglobine, formule sanguine complète</p> <p>Innocuité - globalement « similaires » différence observée avec le HX575 Deux cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été liés à l'administration sous-cutanée de l'époétine HX575 (2 cas rares de Pure Red Cell Aplasia)</p> <p>Immunogénicité (NS)</p>	<p>HX575 n'est pas approuvée par l'EMA en adm. sous-cutanée</p> <p>Conclusion des auteurs : Peu de différences sur le plan clinique. Doses moyennes (NS). Mais dans 3 des 4 études avec Épo zeta, la dose d'épo zeta était supérieure à celle d'épo alpha pour obtenir des taux équivalents d'hémoglobine. incidence sur les coûts inconnue.</p>

Étude	Méthodologie	Résultats	Commentaires
	<p>N = 5214 patients pour les 12 études retenues</p> <p>Patients hémodialysés</p> <p>Insuffisants rénaux chroniques</p> <p>Patients vierges et non vierges de tout traitement</p> <p>Population adulte et pédiatrique</p> <p>T av. : non spécifié</p> <p>T apr. : entre 24 et 56 mois</p>	<p>Dosage des ACAM dans 5 études</p>	<p>Préoccupations entourant les risques d'érythroblastopénie chronique acquise et l'époétine HX575 (essais en cours)</p>
<p>Więcek (2010) Switching epoetin alfa and epoetin zeta in patients with Renal Anemia on Dialysis: Posthoc analysis (137)</p>	<p>Analyse posthoc</p> <p>Nt = 3 études, RCT 24 semaines (N = 2), ouverte 56 semaines (N = 1)</p> <p>Substitution x 1</p> <p>PBR : Épo alpha par</p> <p>PBU : Épo zeta</p> <p>N = 481 patients</p> <p>Non vierges de tout traitement</p> <p>Insuffisance rénale chronique et hémodialysés.</p> <p>T av. : non disponible</p> <p>T apr. : 12 semaines</p>	<p>Efficacité (NS)</p> <p>Taux d'hémoglobine (sem. 12)</p> <p>Innocuité (NS)</p> <p>Immunogénicité (NS)</p> <p>Pas d'information sur le dosage d'ACAM dans le résumé</p>	<p>Seul le résumé est disponible</p> <p>Conclusion des auteurs : Les résultats de l'étude révèlent que l'Epo alpha et l'Epo zeta peuvent être interchangeables sans différence clinique, d'efficacité, d'innocuité et de dose significatives pour les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés en traitement de maintenance stable par EPO</p>
<p>Insuline glargine – Aucune étude observationnelle (phase IV) retracée</p>			
<p>NOTES : PBR : produit biologique de référence - PBU : biosimilaire - RCT : étude randomisée et contrôlée - N : nombre de patients - T : moment, durée, temps - T av. : durée avant l'intervention - T apr. : durée après l'intervention - NS : non statistiquement significatif - SS : statistiquement significatif - Tx : traitement - Rx : médicament - P : placebo - EIM : effets indésirables au médicament - ACAM : anticorps antimédicament - DMARD : disease-modifying antirrhumatic drugs (ex. : méthotrexate) – I-PBU : biosimilaire de infliximab - CT P13 : biosimilaire de infliximab - G-CSF : filgrastim - NF : neutropénie fébrile</p>			

ANNEXE 8 DONNÉES DE L'HISTORIQUE DES PRISES DE POSITION CONCERNANT DES BIOSIMILAIRES D'INFLIXIMAB (INFLECTRA^{MD}, REMSIMA^{MD})

1- Indications

L'AEM et la FDA ont approuvé, respectivement en 2013 et en 2016, l'Inflectra^{MD} pour les mêmes indications que Remicade^{MD} : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn de l'adulte, maladie de Crohn pédiatrique, colite ulcéreuse de l'adulte, colite ulcéreuse pédiatrique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, arthrite psoriasique.

L'AEM indiquait en 2013 qu'une étude clinique comparative dans le cadre des maladies inflammatoires de l'intestin devait être menée.

Au Canada, Inflectra^{MD} a été commercialisé en septembre 2014. (41) Initialement, Santé Canada avait approuvé Inflectra^{MD} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite active, du psoriasis mais pas pour le traitement de la maladie de Crohn ni de la colite ulcéreuse.

Santé Canada a conclu que, devant une différence physicochimique (degré de fucosylation) entre Inflectra^{MD} et Remicade^{MD}, des différences dans la capacité des deux produits à induire un mécanisme d'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps) ne pouvaient être exclues.

Malgré les informations fournies par le promoteur (études comparatives *in vitro* et *in vivo* résultats préliminaires d'une étude clinique comptant 23 patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse) et les publications justifiant que le mécanisme d'ADCC n'est pas un médiateur important de l'efficacité du Remicade^{MD}, Santé Canada a conclu que ce mécanisme ne pouvait pas être exclu en tant que mécanisme d'action dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Ce mécanisme d'action peut être actif en présence de maladies inflammatoires de l'intestin mais non en présence de polyarthrite rhumatoïde (population étudiée dans les études cliniques).

Étant donné l'absence de données cliniques sur l'utilisation d'Inflectra^{MD} pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, l'extrapolation des données en présence de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante n'a pas été recommandée pour cette indication.

Feagan et coll. remettent en cause l'extrapolation en se basant sur les éléments suivants (138):

- Mécanismes physiopathologiques et mécanismes d'action du biosimilaire : le profil d'innocuité et d'efficacité du biosimilaire peut être différent d'une indication à l'autre à cause des différences dans les mécanismes physiopathologiques et les mécanismes d'action. Même si le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est impliqué dans la physiopathologie de plusieurs maladies, les manifestations cliniques sont distinctes.
- Présence de traitements concomitants : le méthotrexate est un immunomodulateur et peut empêcher la formation d'ACAM. Le méthotrexate est aussi actif contre la polyarthrite rhumatoïde et peut potentialiser l'activité d'infliximab. Il est difficile de savoir quelle est la part de chaque molécule dans l'efficacité clinique.
- Choix de la population à l'étude : la fréquence d'ACAM est moindre parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante. La polyarthrite rhumatoïde est l'indication pour laquelle l'effet placebo contre Infliximab est le plus faible. Or, Lee explique que les indications les plus appropriées pour détecter des différences entre deux médicaments sont celles où l'effet placebo contre le médicament est le plus élevé. (139)

- Choix des méthodes d'évaluation de l'immunogénicité : les données sur l'immunogénicité dépendent beaucoup de la sensibilité et de la spécificité des méthodes employées pour mesurer les ADA, du moment de prélèvement, du rythme d'administration du produit biologique, de l'utilisation de traitements concomitants immunomodulateurs et de la voie d'administration.
- Dose utilisée différente selon les indications.

Par contre, Horin et coll. sont d'avis que dans les deux essais cliniques randomisés (PLANETAS et PLANETRA), les profils d'immunogénicité et d'innocuité *in vivo* du biosimilaire sont comparables à ceux de Remicade^{md} pour les deux indications étudiées, ce qui laisse penser que le choix d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante qui ont participé aux essais cliniques était pertinent. (100)

En juin 2016, après une analyse de données cliniques d'observation non comparative portant sur Inflectra^{md} administré à des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et en l'absence de détection de signaux nouveaux ou inattendus liés à l'innocuité, en plus des autres données déjà disponibles, Santé Canada a affirmé que le ratio avantages-risque pour Inflectra^{md} pour la maladie de Crohn, la maladie de Crohn fistulisante et la colite ulcéreuse pouvait être considéré comme favorable.

Les monographies d'Inflectra^{md} émises par Santé Canada et l'AEM ne mentionnent aucune étude comparative entre Remicade^{md} et Inflectra^{md} (141) (142). Les données cliniques d'efficacité et d'innocuité disponibles sont issues d'études cliniques réalisées avec Remicade^{md}.

2- Études cliniques

Le rapport de décision de l'AEM précise que les données cliniques démontrant la biosimilarité entre Remicade^{md} et Inflectra^{md} sont issues de deux essais cliniques : étude pivot CT-P13 1.1 ou PLANETAS (étude pharmacocinétique sur des patients atteints de spondylarthrite ankylosante), étude pivot CT-P13 3.1 ou PLANETRA (étude d'efficacité et d'innocuité sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde).

Le sommaire de décision de Santé Canada fait référence à deux études comparatives entre Remicade^{md} et Inflectra^{md} : PLANETAS (85), PLANETRA (86).

L'étude PLANETRA est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et à groupes parallèles, internationale, multicentrique. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du CT-P13 à celles de Remicade^{md}, (3 mg/kg) tous deux associés au méthotrexate (MTX). Elle compte 606 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive depuis au moins un an, qui ont eu une réponse inadéquate lors d'un traitement avec le MTX. Les médicaments ont été administrés par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines jusqu'à la trentième semaine. Selon les investigateurs, l'équivalence thérapeutique est démontrée si la limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes se situe entre -15 % et 15 %.

Les résultats de cette étude, démontrent que le CT-P13 présente une efficacité comparable à celle de Remicade^{md} pour traiter les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ensemble des paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie, y compris ceux dénotant la qualité de vie. La marge d'équivalence retenue a été jugée appropriée par Santé Canada.

Concernant l'immunogénicité, le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique ainsi que les effets indésirables liés au traitement se sont révélés similaires entre les deux produits.

L'étude PLANETAS est une étude de phase I, randomisée, en double aveugle et à groupes parallèles, internationale, multicentrique.

Elle a pour but de comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du CT-P13 à ceux de Remicade^{md} (5 mg/kg) en monothérapie auprès de 250 adultes atteints de spondylarthrite ankylosante. L'efficacité et l'innocuité des produits ont également été évaluées. Les médicaments ont été administrés par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines jusqu'à la trentième semaine. Les résultats obtenus sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent de conclure à une bioéquivalence entre les produits. Concernant l'efficacité et l'innocuité, on n'observe aucune différence entre les deux produits dans la proportion de patients présentant une réponse de 20 % et de 40 % selon les critères de l'Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (ASAS20 et ASAS40) ni dans l'incidence des effets indésirables.

Durant la période de traitement de 54 semaines, une proportion similaire de patients a développé des anticorps anti-infliximab (ADA) dans les deux bras de traitement :

34,4 % (Inflectra^{md}) vs. 32 % (Remicade^{md}). De manière générale, tous les anticorps se sont montrés neutralisants (AcN).

Les résultats de ces deux études pivots PLANETRA et PLANETAS permettent de conclure que l'efficacité et l'innocuité du biosimilaire de l'infliximab administré pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante sont semblables à celles du produit de référence, Remicade^{md}.

3- Position de l'ACMTS

En novembre 2014, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé d'inscrire Inflectra^{md} (biosimilaire de l'infliximab) sur la liste des indications approuvées par Santé Canada pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique à condition de considérer que le traitement par l'infliximab soit l'option la plus appropriée pour ces patients et qu'Inflectra^{md} soit inscrit sur la liste des régimes d'assurance médicaments selon des critères similaires à ceux de Remicade^{md}. (54-56)

L'équipe d'examen du CCEM a validé l'information fournie par le promoteur sur les caractéristiques du produit, les indications faisant l'objet de l'examen, la justification des critères de remboursement demandés par le promoteur, la biosimilarité, l'extrapolation des indications et le coût comparatif du nouveau produit. Les examinateurs du CCEM ont fourni une évaluation critique des données cliniques et de la comparaison des coûts.

« Inflectra^{md} (infliximab) a été approuvé au Canada pour les indications de PR et de SA sur la base des données de deux essais cliniques (PLANETRA et PLANETAS) qui ont démontré des profils pharmacocinétique, d'efficacité et d'innocuité similaires au produit de référence innovateur, Remicade^{md} (infliximab). En outre, Inflectra^{md} a été approuvé pour les indications de PsO et de PsA sur la base d'une extrapolation, mais il n'a pas été approuvé pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Les données des études de prolongation d'une durée de un an de PLANETRA et de PLANETAS n'ont pas soulevé de nouvelles préoccupations relatives à l'innocuité, mais une incertitude subsiste quant à l'efficacité et l'innocuité comparative à long terme d'Inflectra^{md} par rapport à Remicade^{md} dans des populations réelles de patients. Au prix

soumis de 650 \$ par fiole, Inflectra^{md} coûte moins cher que Remicade^{md} pour traiter les patients atteints de PR, de SA, de PsO, ou de PsA. »

4- Position de l'INESSS

L'INESSS indique que la mise en marché d'un biosimilaire vise à garantir un accès équitable et raisonnable aux produits biologiques et à réduire le fardeau économique lié au remboursement des médicaments biologiques. L'INESSS a réalisé deux évaluations d'Inflectra^{md}, d'abord en février, puis en octobre 2015 (47) (48). L'évaluation de l'INESSS repose sur l'analyse des données probantes. Les risques cliniques et économiques, tant du point de vue individuel que collectif, ont été pris en compte sans que ne soit mis de côté l'aspect de la justice distributive. Un groupe d'experts dans le domaine de la rhumatologie et de l'immunologie a été formé.

Après la première évaluation par l'INESSS, les cliniciens ont manifesté des préoccupations vis-à-vis du risque potentiel de perte d'efficacité, de survenue d'effets indésirables et de problèmes organisationnels par rapport à l'utilisation d'Inflectra^{md}. À la lumière de ces préoccupations, l'INESSS a donc jugé opportun de réévaluer le biosimilaire de l'infliximab utilisé pour les patients présentant une stabilisation de leur maladie avec le produit novateur.

Dans sa réévaluation d'octobre 2015, l'INESSS mentionne que la biosimilarité entre les deux produits d'infliximab est démontrée sur le plan de la qualité, de l'activité biologique, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité du produit. De plus, les résultats de l'étude PLANETRA et ceux de l'étude PLANETAS montrent que les légères différences structurales (profil de glycosylation) observées entre les deux produits n'ont pas de répercussions cliniques. Le biosimilaire de l'infliximab présente une efficacité et une innocuité comparables avec le produit novateur. Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que sur des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du biosimilaire de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé pour des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade^{md}.

L'INESSS rapporte des éléments discutés avec les experts participant à la réévaluation. Ces derniers estiment que la méthodologie de la recherche actuelle n'est pas satisfaisante pour répondre aux préoccupations concernant le risque potentiel de perte d'efficacité et de survenue d'effets indésirables causées par des différences de structure moléculaire entre les deux produits d'infliximab. Ils sont d'avis que seules des études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à trois ans peuvent permettre de répondre à leurs préoccupations.

Suite à la réévaluation plus approfondie, l'INESSS a conclu que, bien qu'elle soit souhaitable, la réalisation d'études de niveau de preuve plus élevé n'est pas réaliste dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des biosimilaires.

La réévaluation de l'INESSS n'entraîne pas de modification des conclusions de l'analyse pharmacoéconomique effectuée antérieurement. Le coût de traitement avec Inflectra^{md} est inférieur à celui de Remicade^{md} d'environ 31 %. Inflectra^{md} est une option thérapeutique plus efficiente que Remicade^{md} pour les indications qui lui sont reconnues : il procure des bienfaits cliniques semblables pour des coûts moindres de l'ordre de 31 %. Compte tenu du fait qu'Inflectra^{md} et Remicade^{md} ont les mêmes dénominations communes, formes et teneurs, l'inscription d'Inflectra^{md} aux listes fait en sorte que la méthode du prix le plus bas (PPB) sert à établir le prix payable de l'infliximab pour les quatre indications considérées.

5- Décision du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec

Depuis février 2015, Inflectra^{md} est inscrit dans les listes publiées par la RAMQ, à la section des médicaments d'exception. En raison de la plus grande facilité d'accès à des centres de perfusion financés par le promoteur de Remicade^{md} et de la nécessité des patients de pouvoir accéder à des sites d'administration, le remboursement de Remicade^{md} est permis si ce produit peut être administré dans un centre plus près du domicile du patient. Le code spécifique « Ne pas substituer » (NPS-D) doit être mentionné sur l'ordonnance.

En octobre 2016, considérant que le nombre de cliniques de perfusion pour l'Inflectra^{md} augmentera probablement, la Régie de l'assurance maladie du Québec informe les prescripteurs qu'il n'est plus permis d'utiliser le code NPS-D qui justifie la non-substitution du Remicade^{md}.

En date du 15 février 2017, le ministre de la Santé et des Services Sociaux a émis un avis de fin de la couverture du Remicade^{md} par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), sauf pour les personnes admissibles ayant obtenu ce médicament en vertu de l'article 6 avant l'entrée en vigueur de ce règlement. À partir de la date ci-dessus, Inflectra^{md} sera donc le produit privilégié bénéficiant d'un remboursement. Les deux produits, Remicade^{md} et Inflectra^{md} font partie de la liste des médicaments d'exception et sont remboursés selon les critères applicables. (143)

ANNEXE 9 DONNÉES DE L'HISTORIQUE DES PRISES DE POSITION CONCERNANT LE BIOSIMILAIRE DU FILGRASTIM (GRASTOFIL^{MD})

1. Indications

Grastofil^{MD} a été approuvé par Santé Canada en décembre 2015 pour les mêmes indications que Neupogen^{MD} (144) :

- les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive;
- les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë;
- les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse;
- les patients cancéreux subissant un prélèvement de cellules souches du sang périphérique suivi d'un traitement;
- les patients atteints de neutropénie chronique grave;
- les patients infectés par le VIH (afin que la numération des neutrophiles se maintiennent entre 2 et 10 X 10⁹/L).

Aucune autorisation de mise en marché de Grastofil^{MD} n'a été émise par la FDA. L'AEM a délivré une autorisation de mise sur le marché en octobre 2013 pour les mêmes indications.

2. Études cliniques

Cinq études cliniques pivots ont été menées sur Grastofil^{MD}. (144)

Études de phase I

Volontaires sains, car la moelle osseuse répond mieux au GCSF

Quatre études de phase I ont été menées :

- KWI-300-101 : étude de phase I, randomisée, en double aveugle, en chassé-croisé, 2 bras, chez des volontaires sains (N = 35). Comparateur : Neupogen^{MD}, EU; dose unique de 5 mcg/kg par voie intraveineuse de Grastofil^{MD} et de Neupogen^{MD}. Évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Grastofil^{MD} et de Neupogen^{MD}.
- KWI-300-102 : étude de phase I, randomisée, en double aveugle, en chassé-croisé, 2 bras, chez des volontaires sains (N = 73). Comparateur : Neupogen^{MD}, EU; dose unique de 1 mcg/kg (N = 33) et 2 mcg/kg (n = 35) de Grastofil^{MD} par voie sous cutanée. Évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Grastofil^{MD} et de Neupogen^{MD}.
- KWI-300-103 : étude de phase I, randomisée, en double aveugle, en parallèle chez des volontaires sains (N = 78). Doses répétées de 5 mcg/kg de Neupogen^{MD} (N = 34) ou de 5 mcg/kg de Grastofil^{MD} par voie sous-cutanée (N = 35). Évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Grastofil^{MD} et de Neupogen^{MD}.
- GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) : étude de phase I, randomisée, en double aveugle, en chassé-croisé, 3 bras, chez des volontaires sains (N = 43), comparateur : Neupogen^{MD}, EU et Neupogen^{MD} USA; dose unique de 300 mcg de Grastofil^{MD} en administration sous cutanée. Évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Grastofil^{MD} et de Neupogen^{MD}.

Le principal paramètre pharmacodynamique d'intérêt des quatre études est le nombre absolu de neutrophiles (NAN), et les principaux paramètres pharmacocinétiques d'intérêt sont la surface sous la courbe (SSC) et la concentration maximale (Cmax) de filgrastim.

Grastofil^{md} satisfait aux critères d'équivalence pharmacodynamique et pharmacocinétique : l'intervalle de confiance (IC) à 90 % du rapport (Grastofil^{md}/Neupogen^{md}) entre les moyennes géométriques se situe toujours dans la marge de 80 % à 125 %.

- Étude de phase III

Une seule étude de phase III sur l'efficacité et l'innocuité de Grastofil^{md} a été menée : KWI-300-104.

Étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, 1 bras, non comparative avec Neupogen^{md} chez des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par de la chimiothérapie risquant d'entraîner une neutropénie (N = 120). Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et des paramètres pharmacodynamiques.

Chimiothérapie

- Docétaxel 75 mg/m² i.v. jour 1,
- Doxorubicin 50 mg/m² i.v. jour 1,
- Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. jour 1, chaque 3 semaines pour six cycles.

La chimiothérapie était administrée au jour 1 (J1) du cycle de 3 semaines et le Grastofil^{md} (5 mcg/kg en administration sous cutanée) était administré au J2 puis tous les jours pendant 14 jours.

Critère principal d'évaluation : durée de neutropénie sévère.

La durée de la neutropénie s'est établie en moyenne à 1,4 jour et a été comparée aux durées moyennes de neutropénie trouvées dans la littérature médicale pour le Neupogen^{md} (1,6 et 1,8 jours). Dans ces études de référence, aucune chimiothérapie par cyclophosphamide n'était administrée.

Les incidents indésirables les plus courants durant le traitement par Grastofil^{md} sont la nausée (53,3 %) et les douleurs musculo-squelettiques (66,7 %).

Le taux de douleurs musculosquelettiques rapporté est plus élevé que dans les études menées avec Neupogen^{md} chez des patients ayant des caractéristiques comparables (Holmes et al. 26 %; Green et al. 42 %).

Aucun incident indésirable grave n'a été rapporté, et les effets indésirables rapportés avec Grastofil^{md} sont les mêmes que ceux rapportés avec Neupogen^{md}. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité à long terme ni sur le profil d'innocuité (comme l'immunogénicité) dans d'autres populations ou auprès de larges populations de patients. Il n'est pas certain que cette étude permette de caractériser complètement les réactions d'immunogénicité qui peuvent se produire avec Grastofil^{md}, et un suivi postérieur à la commercialisation est nécessaire.

Aucun signe d'immunogénicité n'a été détecté par le laboratoire ou l'observation clinique. Des anticorps n'ont été détectés que dans le test de dépistage d'anticorps à la sélection chez quatre patientes. Aucun des échantillons n'a donné de résultats positifs lors des tests de confirmation. En outre, il n'y avait aucune manifestation clinique de formation d'anticorps, comme des réactions d'hypersensibilité ou une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) après la fin de la période de traitement.

3. Position de l'ACMTS

En février 2016, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé d'inscrire Grastofil^{md} (biosimilaire du filgrastim) sur la liste des médicaments couverts dans les indications approuvées par Santé Canada pour le traitement de patients atteints de cancer, qui subissent une chimiothérapie myélosuppressive; de patients atteints de cancer, qui subissent une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse; de patients atteints de cancer, qui subissent un prélèvement de cellules souches du sang périphérique suivi d'un traitement; de patients atteints de neutropénie chronique grave; de patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, à condition d'inscrire Grastofil^{md} sur la liste de médicaments selon les mêmes modalités que Neupogen^{md} et que, pour les régimes d'assurance médicaments publics, le traitement par Grastofil^{md} devrait être beaucoup plus économique que le traitement par Neupogen^{md}. (57)

L'évaluation du CCEM est basée sur l'analyse de quatre études de phase I et une étude de phase III. Le CCEM propose d'étudier la possibilité de faire passer le patient traité par Neupogen^{md} à Grastofil^{md} d'un commun accord entre le patient et son médecin, mais il ne se prononce pas clairement sur la possibilité de substitution de Neupogen^{md} par Grastofil^{md}.

Le Consumer Advocare Network (un groupe de défense des intérêts des patients) a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Deux cliniciens ayant mené des essais cliniques sur Grastofil^{md} et des patients dont l'état correspond à l'une ou l'autre des six indications autorisées pour Grastofil^{md} ont répondu à un sondage.

Voici le résumé des observations communiquées par ce groupe :

- Les symptômes de la neutropénie ont des répercussions néfastes sur la qualité de vie des malades.
- Les patients ont expérimenté divers traitements, dont des antibiotiques, des immunosuppresseurs et le filgrastim. Les patients traités par le filgrastim indiquent qu'il est efficace et que ses effets indésirables sont bénins.
- Les patients estiment que Grastofil^{md} devrait être du nombre des médicaments couverts à l'hôpital ou par les régimes d'assurance médicaments publics.
- Le groupe est d'avis que les patients préféreraient qu'il n'y ait pas de substitution entre le biosimilaire et Neupogen^{md} sans le consentement du médecin traitant.

Santé Canada a convenu d'extrapoler les données provenant des études du promoteur auprès de personnes bien portantes et de patientes atteintes de cancer du sein pour autoriser les indications que voici : les patients atteints de cancer, subissant une chimiothérapie myélosuppressive, les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, les patients atteints de cancer, subissant une chimiothérapie myéloablatrice qui sera suivie d'une greffe de moelle osseuse, les patients atteints de cancer, subissant un prélèvement de cellules souches du sang périphérique qui sera suivi d'un traitement, les patients atteints de neutropénie chronique grave et les patients infectés par le VIH. Santé Canada a autorisé l'usage du médicament dans ces indications sur la foi de la similarité et l'absence de différences notables entre Grastofil^{md} et Neupogen^{md} quant à la qualité, au mécanisme d'action, à la physiopathologie, à l'innocuité, à la posologie et à l'expérience clinique avec le produit de référence (Neupogen^{md}).

L'ACMTS souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects suivants : absence d'essais cliniques comparatifs évaluant l'innocuité et l'efficacité de Grastofil^{md} dans les indications pour

lesquelles les données ont été extrapolées, le nombre total de personnes bien portantes à qui on a administré Grastofil^{md} et Neupogen^{md} aux fins d'évaluation de leur innocuité est relativement faible, les essais cliniques examinés ici n'ont pu vraisemblablement observer d'incidents indésirables rares associés à Grastofil^{md} ou à Neupogen^{md}.

4. Position de l'INESSS

En décembre 2016, l'INESSS a émis un avis de refus d'inscription du Grastofil^{md} aux listes de médicaments pour le critère de valeur thérapeutique. Dans son analyse, l'INESSS a soulevé le fait de changements apportés par le promoteur dans le procédé de fabrication en cours du développement clinique. Des préoccupations ont été soulevées par une majorité de membres du comité scientifique sur le fait que les résultats des études effectuées avec une formulation et soumises en vue de l'AMM ne peuvent pas être extrapolés à la formulation actuellement disponible issue d'un processus de fabrication différent. L'INESSS a conclu que ces changements apportés au processus de fabrication empêchent de démontrer clairement la biosimilarité entre Grastofil^{md} et Neupogen^{md} et que les arguments scientifiques soutenant l'éventail d'indications de Grastofil^{md} obtenues par extrapolation ne sont pas jugés suffisamment robustes. (145)