



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

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 des dernières années, que leur nombre a augmenté, en particulier pour les 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 nécessitant des ressources élaborées pour leur production, ce qui justifie en partie leur coût généralement élevé. 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 arrivent bientôt à échéance. Ceci favorise le développement de « copies » des médicaments biologiques: les biosimilaires. En raison de leur coût généralement moindre que celui des produits biologiques de référence (PBR), 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. 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 dans les trois dernières années. C'est en Europe que le nombre de biosimilaires autorisés est le plus élevé. Le marché européen représentait 80 % du marché mondial des biosimilaires en 2011. En date de décembre 2016, vingt-deux biosimilaires sont commercialisés en Europe et six sont commercialisés aux États-Unis. 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). Seuls l'Inflectra^{md} et l'Omnitrope^{md} ont été ajoutés aux Liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Le défi des cliniciens est de déterminer la place que les biosimilaires peuvent occuper dans l'arsenal pharmacologique. Un des enjeux est de déterminer si la substitution d'un PBR par un biosimilaire (ou inversement) est susceptible de diminuer l'efficacité du traitement ou d'augmenter le risque de survenue d'événements indésirables et 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, et en particulier de la substitution automatique, d'un PBR par un biosimilaire (ou inversement) constituent également des enjeux importants.

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

Faits à considérer

- Il n'existe pas de prise de position par les agences réglementaires ou d'évaluation canadienne ou québécoise sur **la substitution** et **l'interchangeabilité** des biosimilaires et des PBR.
- Les biosimilaires constituent un groupe hétérogène de médicaments. Il n'est actuellement pas possible de prendre position sur **la substitution** de tous les biosimilaires et PBR pour toutes les situations dans le contexte des CHU, 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), niveau d'évolution de la maladie traitée (ex. : induction ou maintien, stable ou en décompensation, patient naïf au traitement ou non).
 - o La variabilité des pathologies pour lesquelles un biosimilaire peut être utilisé (en particulier leur profil immunologique, chronicité et 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.
- Il n'est actuellement pas possible de prendre position sur **l'interchangeabilité** de tous les biosimilaires et PBR pour toutes les situations dans le contexte des CHU, en raison du manque de données probantes évaluant les effets de l'alternance.
- Les indications de chaque biosimilaire et du PBR peuvent différer.
- Les résultats de plusieurs études observationnelles portant sur une substitution unique d'un PBR par son biosimilaire semblent démontrer une tendance à des efficacités et des profils d'innocuité globalement comparables. Bien que peu d'effets indésirables inattendus soient actuellement rapportés, quelques différences ont été très rarement observées.
- 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 pouvant se manifester avec une petite incidence et à long terme ne peut être exclue avec les données observationnelles actuellement disponibles.
- La venue des biosimilaires est un phénomène en émergence. L'état des connaissances peut ne pas être bien connu par l'ensemble des cliniciens. De plus, l'expérience clinique est actuellement limitée.

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

- Bien que la clientèle des CHU soit majoritairement hospitalisée, plusieurs traitements sont soit déjà initiés avant l'admission ou poursuivis sur une base ambulatoire.

Recommandations scientifiques du PGTM

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

- Une évaluation de l'opportunité de l'inscription aux listes de médicaments, de la substitution et de l'interchangeabilité doit être effectuée par le comité de pharmacologie pour chaque biosimilaire de façon individuelle.
- La substitution peut être envisagée selon les critères suivants : patients naïfs, biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire, biosimilaire au profil immunogène faible, biosimilaire pour lequel il existe une mesure objective de l'efficacité.
- Un plan de minimisation des risques d'alternance doit être mis en place. Les CHU doivent évaluer les situations potentielles d'alternance lors de la sélection des produits inscrits pour les clientèles hospitalisées et visitant les cliniques externes, de même que pour les clientèles poursuivant le traitement en milieu ambulatoire.
- Des décisions concertées entre les CHU doivent être envisagées pour la sélection des produits inscrits aux listes de médicaments et pour leurs modalités d'utilisation.

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

Objectif : Favoriser une utilisation optimale des biosimilaires dans les CHU

Mesures d'intervention : Il revient à chaque milieu de prioriser l'une ou l'autre des interventions et de déterminer les interventions qui s'appliquent à la situation de son CHU.

Échéancier: Implanter des mesures applicables dans chacun des CHU dans les meilleurs délais et de façon continue.

Plan d'intervention sur le MIC biosimilaires du PGTM :

1. Une évaluation de l'opportunité de l'inscription aux listes de médicaments, de la substitution et de l'interchangeabilité doit être effectuée par le comité de pharmacologie, entérinée par son CMDP pour chaque biosimilaire visant la clientèle des CHU. L'évaluation devrait inclure les éléments suivants :
 - 1.1. les prises de position de Santé Canada (sommaire des motifs de décision) et du MSSS
 - 1.2. les recommandations des agences d'évaluation ACMTS (programme commun d'évaluation des médicaments) et INESSS (avis au ministre concernant l'inscription aux Liste de médicaments)
 - 1.3. les positions des agences réglementaires étrangères quant à la substitution et à l'interchangeabilité
 - 1.4. les indications reconnues et les différences
 - 1.5. une analyse des données probantes disponibles sur la substitution incluant les données en fonction des différentes caractéristiques des patients et des indications visées, dont les études cliniques ayant menées aux indications reconnues et les études cliniques observationnelles ou post-commercialisation :
 - 1.6. rapports de pharmacovigilance
 - 1.7. une vérification de l'applicabilité des résultats à la clientèle des CHU
 - 1.8. tout élément de différence (ex. : modalités d'administration, données de stabilité, formats disponibles)
 - 1.9. le plan en cas de substitution pour la clientèle hospitalisée (patients naïfs, déjà sous traitement)
 - 1.10. le plan en cas de poursuite de traitement ambulatoire
 - 1.11. le plan de surveillance envisagé

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

- 1.12. le plan d'information aux prescripteurs et au patient
 - 1.13. les avis des positions d'experts, afin de considérer les préoccupations des prescripteurs
2. Les éléments à considérer en faveur d'une substitution, et d'une interchangeabilité sont les suivants :
- 2.1. Patients naïfs
 - 2.2. Biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire
 - 2.3. Patients déjà sous traitement à condition que les l'analyse des données probantes soient jugées satisfaisantes par le comité de pharmacologie et par les équipes médicales concernées. En particulier :
 - 2.3.1. Absence de données suggérant des différences significatives au niveau de l'efficacité et de l'innocuité
 - 2.3.2. Données disponibles applicables à la population
 - 2.3.3. Disponibilité de données supportant la substitution
 - 2.3.4. Produit biologique au profil immunogène faible
 - 2.3.5. Disponibilité d'une mesure objective de l'efficacité (ex. : glycémie, compte absolu des neutrophiles)
3. Dans l'attente de données supplémentaires ou d'observations provenant de l'expérience clinique décrivant les impacts de l'alternance ou de l'interchangeabilité, les CHU devraient user de prudence et prévoir un plan de minimisation des risques de l'alternance ou de l'interchangeabilité. Quelques éléments qui peuvent être considérés sont :
- 3.1. La minimisation de ces risques devrait faire partie des arguments discutés lors des appels d'offres pour les CHU d'une région donnée. Pour diminuer les risques associés à la cohabitation de plusieurs biosimilaires et PBR sur le marché québécois, les CHU pourrait envisager de ne sélectionner qu'un seul produit (ou un nombre minimal de produits) offert à ses clientèles. La concordance avec les choix disponibles dans le milieu communautaire devrait être aussi considérée.
 - 3.2. La procédure d'utilisation exceptionnelle du médicament en possession du patient pourrait être appliquée, par exemple :

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

- 3.2.1. Biosimilaire pour lequel l'évaluation ne reconnaîtrait pas l'alternance ou l'interchangeabilité chez des patients déjà sous traitement
- 3.2.2. Patient ayant été soumis à une substitution récente
- 3.3. Pour diminuer les risques lors de poursuite de traitement au congé du patient, une ordonnance de départ portant la mention de poursuivre le produit utilisé lors de l'hospitalisation peut être utilisée. (« Ne pas substituer »).
4. Surveillance clinique après une substitution: Une procédure uniformisée pour tout biosimilaire nouvellement inscrit. Critères objectifs d'efficacité et d'innocuité.
5. Informations aux prescripteurs et aux patients :
 - 5.1. Des outils d'information destinés aux patients et aux prescripteurs peuvent être utilisés (ex. : note uniformisée, bulletin);
6. Nomenclature : Les CHU doivent déterminer une règle de nomenclature permettant de distinguer tout biosimilaire de son PBR. Ex. : nom générique auquel est ajouté le nom du produit entre parenthèses
7. Traçabilité : Les CHU doivent s'assurer que la règle de nomenclature est appliquée tout au long du circuit du médicament
8. Suivis : En raison de l'évolution rapide des informations concernant les biosimilaires, les CHU devraient se tenir au courant des :
 - 8.1. Modifications au niveau des politiques et prises de position des agences réglementaires
 - 8.2. Reconnaissance de « l'interchangeabilité » de chaque biosimilaire obtenant une AMM, ou observations tirées de l'expérience clinique
 - 8.3. Données cliniques disponibles
 - 8.4. Une veille centralisée pourrait être mise en place
9. Position des CHU pour des positions plus claires des organismes réglementaires ou d'évaluation québécois. Une communication uniformisée des CHU à l'OPQ, au CMQ et à l'INESSS devrait être produite, afin de mettre en lumière leurs principales préoccupations, notamment :
 - 9.1. À l'OPQ et au CMQ: nécessité d'une prise de position spécifique complète sur la substitution des biosimilaires, distincte de la prise de position actuellement en vigueur

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



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM
Évaluation complète des Biosimilaires
État des connaissances et recommandations CHU du Québec - 2017

élaborée dans le contexte de la présence des médicaments génériques. Les éléments qui devraient être précisés sont l'impact d'une règle de nomenclature ajoutant un élément distinctif aux biosimilaires et PBR, et les moyens que les CHU peuvent utiliser pour éviter l'alternance, notamment la mention « ne pas substituer ».

- 9.2. À l'INESSS : l'expertise de l'INESSS devrait être mise à profit pour une prise de position plus clinique, entre autres, quant aux éléments à prendre en compte dans la reconnaissance de « l'interchangeabilité », quant aux données cliniques minimales nécessaires permettant de supposer raisonnablement l'interchangeabilité (caractéristiques des biosimilaires, études cliniques publiées). L'expertise pourrait aussi être mise à profit pour élaborer des outils de conseils au patient, en particulier pour les patients non naïfs recevant un PBR, ne répondant pas aux critères d'exception et faisant face à l'obligation de changer pour un biosimilaire pour des raisons économiques. De plus, en attendant des données supplémentaires et à plus long terme, l'uniformisation entre les milieux hospitalier et communautaire permettrait de réduire les risques liés à l'alternance.