



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# Biosimilaires

# État des connaissances

# et recommandations

Chantal Guévremont, pharmacienne  
Coordonnateur (CUSM et provincial) du PGTM

**DIFFÉRENTS MAIS PERTINENTS ?**  
**DÉFIS SCIENTIFIQUES ET IMPACTS CLINIQUES**  
**DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES**

When is Close Enough Good Enough?  
Scientific Challenges and Clinical Implications of Biosimilar Drugs

**III<sup>e</sup> Colloque scientifique du GRUM**

**Samedi, 29 avril 2017**  
**(9h00 – 16h30)**

**Pavillon Jean-Coutu**  
**Université de Montréal**

# Déclaration de conflits d'intérêts réels ou potentiels

- Je n'ai aucun conflit d'intérêt réel ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

# Objectifs

- Le PGTM
- Qu'est qu'un biosimilaire (survol):
  - Biosimilaires vs. médicaments génériques
  - Cadre réglementaire et substitution d'un biosimilaire à son produit biologique de référence (PBR)
- Enjeux cliniques (immunogénicité, interchangeabilité, extrapolation et nomenclature)
- Enjeux hospitaliers relatifs à l'utilisation des biosimilaires
  - Volet achats groupés
  - Volet établissement
- Analyse et recommandations du PGTM

# Le PGTM ([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

- Partenariat entre les 5 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) du Québec depuis janvier 2004
- Objectifs:
  - Favoriser une utilisation optimale des médicaments en termes d'efficacité, d'innocuité et d'efficience afin de regrouper les efforts pour favoriser l'usage optimal des médicaments
  - Limiter une utilisation des médicaments qui serait sous-optimale en termes de coûts et d'efficience

# Le PGTM ([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

- Approche systématique d'évaluation des médicaments:
  - Recherche des données probantes : Évaluation sommaire ou complète
  - Évaluation de l'utilisation dans les CHU: Analyse descriptive
  - Transfert des connaissances: Modèle d'intervention clinique (MIC)

Le PGTM n'a pas pour objectif de se substituer aux comités de pharmacologie des établissements de santé. Les décisions prises par le PGTM n'engagent que le programme et chaque comité de pharmacologie demeure souverain quant aux recommandations qu'il fait au sein de son établissement.

# Le PGTM ([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

- Le fonctionnement du PGTM est assuré par deux comités
  - Le comité scientifique:
    - Médecins et pharmaciens membres (coordonnateurs) des 5 CHU
  - Le comité exécutif:
    - Chefs de département et directeurs des services professionnels des 5 CHU
- Membres non-permanents mais essentiels au bon fonctionnement du PGTM:
  - Pharmaciens collaborateurs à la rédaction et la révision des documents
  - Réviseurs externes (pharmaciens et médecins) selon le champ d'expertise requis



Programme de **10ans**  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

[BIENVENUE](#), [À PROPOS](#), [COMITÉS](#), [TRAVAUX](#), [PUBLICATIONS](#), [GUIDE MÉTHODOLOGIQUE](#), [MODÈLES D'INTERVENTION CLINIQUE](#), [ARCHIVES](#), [NOUS JOINDRE](#)

## PUBLICATIONS

Vous pouvez aussi consulter les [archives du PGTM](#).

### Évaluations de médicaments

[Azacitidine pour le traitement du syndrome myéodysplasique et de la leucémie myéloïde aigüe – 25 janvier 2011](#)

[Bévacizumab \(Avastin\) dans le traitement du cancer du col de l'utérus – Avril 2017](#)

[Biosimilaires : état des connaissances et recommandations – Avril 2017](#)

[Bortezomib dans le traitement de première intention du myélome multiple – 3 juin 2010](#)

[Dabiqatran – Chirurgie orthopédique – 26 février 2009](#)



# Qu'est-ce qu'un biosimilaire?

# Un biosimilaire

- 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**. L'autorisation d'un biosimilaire se fonde 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 et qui **exerceraient une influence sur la quantité et le genre de données originales requises**.

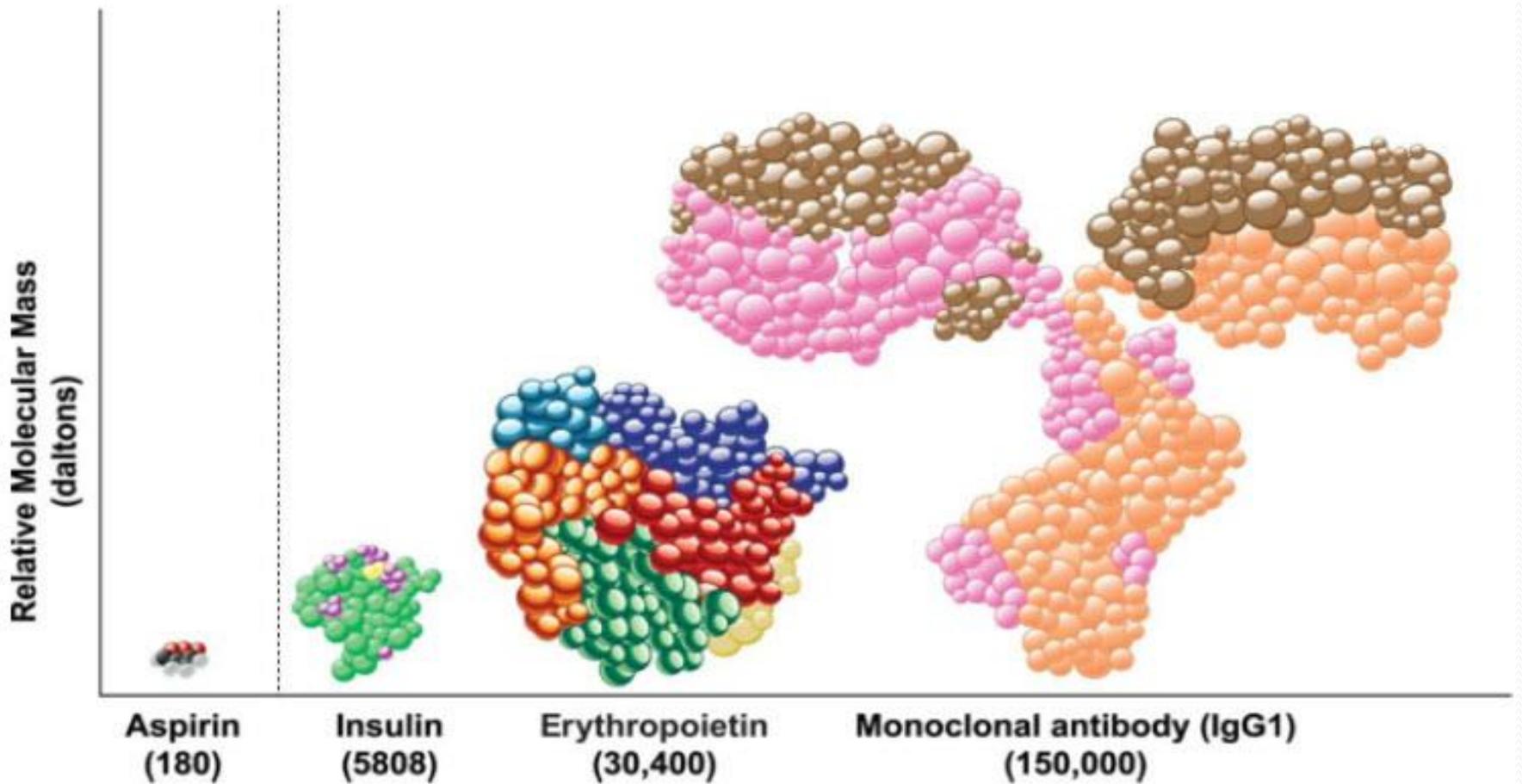
# Similitudes et différences entre biosimilaire et médicament générique

- Similitudes:
  - Copie d'un produit innovant
  - Développé à l'échéance du brevet
  - Données réduites en vue de l'autorisation de mise en marché (AMM)
- Différences:
  - Structurales
  - Processus de fabrication
  - Processus d'approbation
  - Reconnaissance de **l'équivalence pharmaceutique et de l'équivalence thérapeutique**
  - Reconnaissance de **l'interchangeabilité**
- Les biosimilaires ne remplissent jamais toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques.

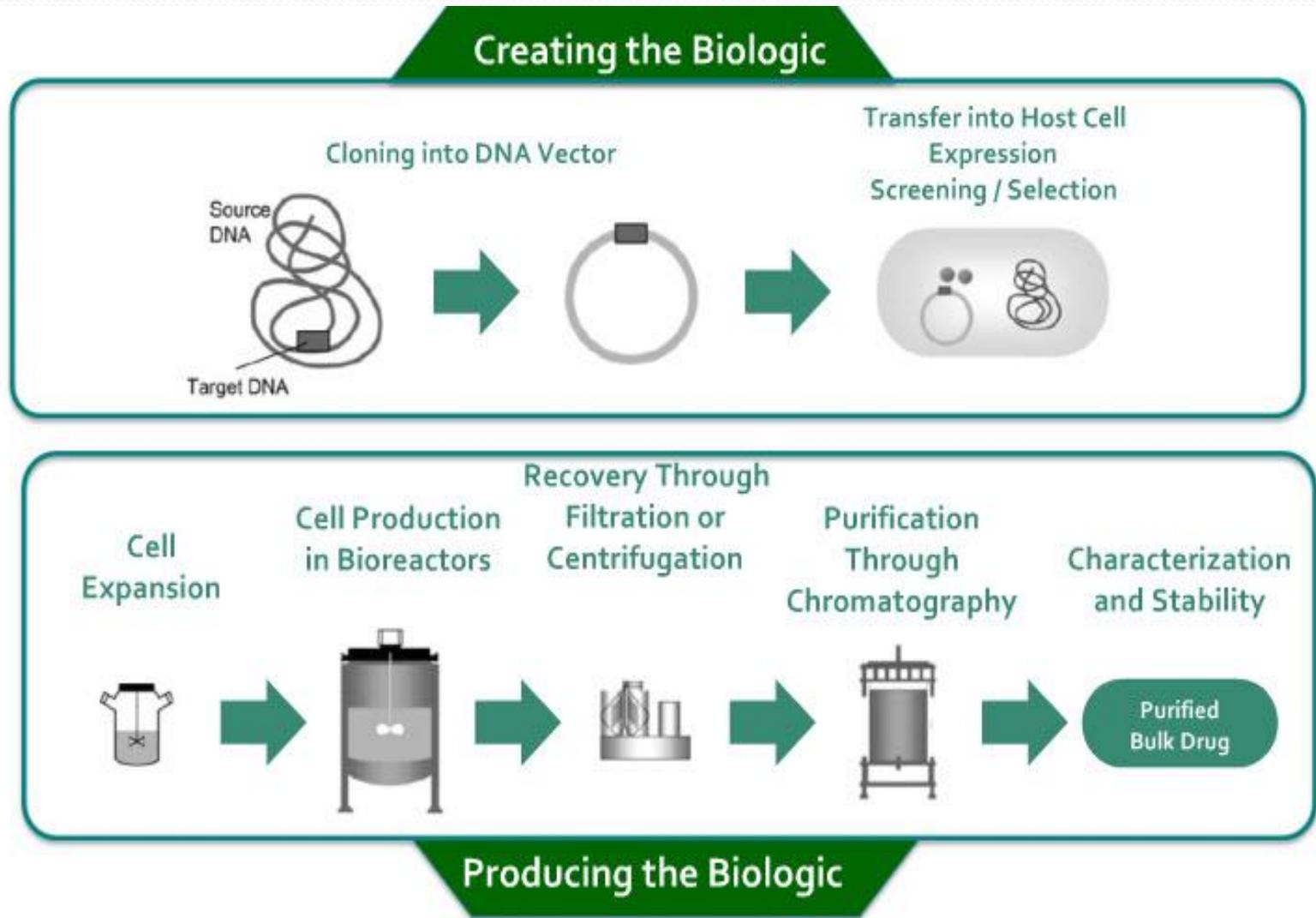
# Différences médicament générique et produit biologique

	Médicament chimique	Produit biologique
Grosueur	Petit poids moléculaire	Gros poids moléculaire
Structure	Simple, bien défini	Complexe, Hétérogène
Fabrication	Réactions chimiques reproductibles Copies identiques possibles	Cellules vivantes ou organismes Impossible de faire des copies identiques
Caractérisation	Complètement caractérisé	Impossible de faire la caractérisation moléculaire complète
Stabilité	Relativement stable	Instable, sensible aux conditions externes
Immunogénicité	Principalement non immunogène	Immunogène

# Poids moléculaires



# Processus de fabrication d'un biologique



Mellstedt H, et al. *Ann Oncol.* 2008;19:411-419.

# Cadre réglementaire

Démonstration de la similarité  
en vue de l'autorisation de mise en marché

# Au Canada

**LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION  
DES PROMOTEURS : Exigences en matière  
de renseignements et de présentation relatives  
aux produits biologiques ultérieurs (PBU)**

Publication autorisée par le  
ministère de la Santé

# Démonstration de la biosimilarité en vue de l'autorisation de mise en marché (AMM)

- Données **réduites** par rapport au PBR mais données plus élaborées par rapport au générique
- La démonstration de la biosimilarité repose sur un ensemble complet de données comparatives entre le biosimilaire et le PBR provenant d'études : non cliniques (qualité) et cliniques (pharmacocinétique, pharmacodynamique, efficacité, innocuité, immunogénicité).
- Similarité: toute différence sur les attributs de qualité ne devrait avoir **aucun effet négatif** sur l'innocuité ou l'efficacité du biosimilaire – démontrée tout au long du **processus**

# Substitution

- Le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, **ne peut pas s'appliquer automatiquement** aux produits biologiques.
- L'encadrement de la substitution des biosimilaires est une **compétence provinciale.**

# Substitution au Québec

- Selon l'OPQ:
  - « 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* » (Réf: Guide sur la substitution en pharmacie, OPQ, 1994)
- L'OPQ n'a pas émis de lignes directrices ni de recommandations **spécifiques** quant aux modalités de substitution des biosimilaires à leur PBR.

# Substitution au Québec

Article 21:

- 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.

# Enjeux cliniques de la substitution

# Immunogénicité

Les produits biologiques peuvent entraîner une réponse immunitaire non souhaitée chez le patient (formation d'anticorps antimédicaments - ACAM)

- L'impact des ACAM neutralisants sur la **diminution de l'efficacité** ou la manifestation d'effets indésirables varie selon les produits biologiques et selon les autres médicaments pris par le patient (ex. immunosuppresseurs + infliximab).
- Il n'est pas bien connu si la substitution d'un biosimilaire à son PBR a un **impact clinique réel** ou s'il peut être confondu avec d'autres facteurs dont la **progression de la maladie**.
- Préoccupations plus grande pour les anti-TNF.

# A propos de l'interchangeabilité: Santé Canada

- Définition: Capacité d'un patient de changer un médicament pour un médicament équivalent par l'intermédiaire d'un pharmacien, sans l'intervention du médecin qui a rédigé l'ordonnance – chez patients déjà traités.

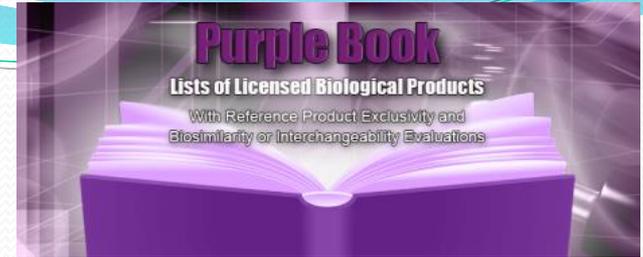
**À noter: La définition d'interchangeabilité de Santé Canada correspond à la définition de substitution de l'OPQ qui sont différents de la définition de la FDA. La définition d'interchangeabilité de la FDA est la plus précise. Il existe une confusion entre les termes et souvent l'un est utilisé à la place de l'autre.**

- L'AMM d'un biosimilaire ne constitue pas une déclaration d'équivalence thérapeutique ou pharmaceutique avec le PBR. La démonstration de la similarité ne signifie donc pas que le biosimilaire et le PBR soient interchangeables ou substituables automatiquement.

# A propos de l'interchangeabilité: FDA

- Produit doit être démontré biosimilaire ET rencontrer des critères additionnels d'interchangeabilité
  - Même effet clinique que le PBR chez n'importe quel patient
  - Substitution et alternance: risques (sécurité et perte d'efficacité) ne dépassent pas les risques de l'utilisation du PBR sans alternance

# FDA – Purple book



- BUT: Répertorier les produits biologiques biosimilaires (B) et interchangeables (I).
- D'après le *Purple Book*, 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 n'indique pas qu'il existe des produits biologiques interchangeables et précise que six produits biologiques sont biosimilaires

# FDA Lignes directrices

- Modalités de démonstration de l'interchangeabilité entre un biosimilaire et un PBR:
  - Le promoteur devra présenter 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 d'aujourd'hui la version finale des lignes directrices n'a pas encore été rendue publique.

# A propos de l'interchangeabilité: OPQ

- Définition: Situation de deux médicaments qui sont jugés bioéquivalents ou pour qui des études cliniques comparatives n'ont pu démontrer de différences significatives entre eux.
- Un pharmacien peut substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune (DCI) est la même. Les considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques doivent être prises en compte.

# Substitution et Interchangeabilité au Québec: **La décision relève du pharmacien**

- OPQ:
  - Pas de directives actuellement vs biosimilaires
  - Seule la substitution est encadrée
  - Actuellement biosimilaire = même nom générique
    - substitution possible
- INESSS
  - Évalue un biosimilaire comme tous les autres nouveaux médicaments
  - Ne se prononce pas sur la substitution thérapeutique
  - Méthode du prix le plus bas (PPB) **peut** être recommandée
- RAMQ
  - Considérer le PPB sinon patient doit payer la différence
  - Mention : ne pas substituer possible si code indiqué
    - NB: Depuis 5 octobre 2016, le code NPS D n'est plus valide pour le Remicade

# Qualité des données cliniques

- Études déposées pour l'AMM
- Quelques études post-commercialisation
  - Surtout avec l'infliximab
  - 40-600 patients
  - Plusieurs mois (3 - > 24)
  - Global: efficacité/innocuité comparables
  - Effets inattendus: très rares
  - Limites
    - **Substitution unique (1 changement, pas d'alternance)**
    - Hétérogénéité des indications
    - N et durée

# Extrapolation des données cliniques

- Le biosimilaire peut se voir accorder des indications du PBR sans qu'aucune étude clinique ne soit réalisée dans cette indication avec le biosimilaire. On parle d'extrapolation des données cliniques.
  - Insuline glargine (Basaglar): indication accordée en pédiatrie sans démonstration en études comparatives
  - Infliximab (Inflectra) : acceptation au Canada en rhumatologie puis en gastrologie dans un 2e temps
- L'établissement de la similarité du biosimilaire avec son PBR, fondée sur les données issues des études comparatives, structurelles, fonctionnelles, non cliniques et cliniques est considéré suffisant pour extrapoler les données cliniques obtenues dans une indication et pour soutenir d'autres indications.
- Des réticences des cliniciens peuvent exister quant à la valeur de l'extrapolation au biosimilaire des données obtenues avec le PBR.

# Nomenclature

- 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.
- Selon la réglementation de substitution actuellement établie par l'OPQ, le pharmacien peut substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune internationale (DCI) est la même.
- 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 toute substitution des médicaments biologiques selon le cadre actuel défini par l'OPQ.

# Enjeux hospitaliers

# Enjeux hospitaliers

## Volet achats groupés

- Il existe trois (3) groupes d'achats au Québec
  - Sigmasanté
  - GACEQ (Est du Québec)
  - GACOQ (Ouest du Québec)
- Un comité de pharmaciens octroie les contrats par appel d'offre (1 contrat x 3 ans avec retour en appel d'offre quand il y a un 2<sup>e</sup> joueur)
- Ce comité ne fait qu' octroyer des contrats et ne détermine pas la sélection des produits par établissement
- Il doit toutefois établir ou non, la nécessité de co-octroyer (co-lister ou attribuer à plus d'un fabricant) un produit si jugé non équivalent (p.ex. Il n'y a généralement pas de co-listing car un seul produit est octroyé par nom générique/teneur – amlodipine 5 mg – un seul fournisseur; quelques exceptions comme clozapine considérant le réseau de surveillance attaché à chaque fabricant “force” le co-listing et laisse le choix à l'établissement)

# Enjeux hospitaliers

## Volet établissement

- Un circuit du médicament sécuritaire repose sur un grand nombre d'actions, incluant
  - Le moins grand nombre d'items en stocks (variété ciblée)
  - Produits conformes avec étiquetage/conditionnement sécuritaire
  - Le moins de teneur/concentration possible
  - Un seul fabricant/produit

# Enjeux hospitaliers

## Volet établissement **plus spécifique aux biosimilaires**

- Équivalence thérapeutique non reconnue pour tous les biosimilaires
- Cohabitation d'item en stock possible/nécessaire
- Éducation/Outils requis pour informer les prescripteurs / patients / pharmaciens:
  - Ordonnance pré-rédigée
  - Conseils aux patients
  - Médicaments en possession du patient/demande de nécessité médicale particulière
- Traçabilité pour pharmacovigilance
- Arrimage pour la continuité des soins avec les clientèles ambulatoire/cliniques externes/patients inscrits (urgence)/patients admis pour les biosimilaires non-substituables/interchangeables

# Analyse et recommandations du PGTM

# Biosimilaires autorisés au Canada

Produit de référence	Biosimilaire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	2009
Remicade (influximab)	Inflectra Remsima	2015 2017
Lantus (glargine)	Basaglar	2016
Neupogen (filgrastim)	Grastofil	2016
Enbrel (etanercept)	Brenzys	2016

# Faits à considérer

- Pas de prise de position des agences réglementaire ou d'évaluation (Can – Québec) sur la substitution et l'interchangeabilité (PBR et biosimilaires)
- Pas de définition universelle de substitution et de l'interchangeabilité.



Santé  
Canada Health  
Canada

Pas de prise de position

**CADTH** Evidence  
Driven.  
**ACMTS** Preuves  
à l'appui.

Évaluation au cas par cas

**INESs**  
LE SAVOIR PREND FORME

Pas de prise de position

Régie de  
l'assurance maladie

Québec 

- Règle du prix le plus bas s'applique
- Liste des médicaments - établissement

CHU et hôpitaux du Québec

- Sélection des biosimilaires pour le centre
- Établissement de règles d'utilisation

# Faits à considérer

- Biosimilaires – groupe hétérogène
  - « Pas de prise de position unique »
  - Propriétés (ex. immunogènes)
  - Clientèles visées et niveau d'évolution de la maladie
  - Pathologies traitées
  - Données publiées: Études observationnelles à **substitution unique** (manque de données sur les effets de l'alternance)
- Substitution unique d'un biosimilaire à son PBR: Les études 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.

# Faits à considérer

- Indications peuvent différer entre PBR et biosimilaire
- Lignes directrices en évolution (FDA...)
- Phénomène en émergence:
  - L'état des connaissances des cliniciens?
  - Expérience clinique limitée
- Plusieurs traitements sont soit déjà initiés avant l'admission ou poursuivis sur une base ambulatoire. Besoin d'arrimage ambulatoire – hospitalisé (Patients inscrits/admis/cliniques externes)

# Enjeux pratiques

- Identification du traitement utilisé avant l'admission/visite
  - Via le bilan comparatif à l'admission: souvent incomplet ou imprécis quant au PBR ou biosimilaire réellement donné
- Nom (i.e. commercial, générique) à utiliser
  - pour la prescription par le praticien habilité
  - pour le dossier pharmacologique dans la base de données (Traçabilité)
- Possibilité exceptionnelle d'utiliser un médicament "en possession du patient"
- Décision du ministère responsable des listes de médicaments qui influencent les modalités d'application dans les CHU

# Recommandations du comité scientifique du PGTM

- 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.

# Recommandations du comité scientifique du PGTM

- 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 patients inscrits à l'urgence et admis
  - les patients qui fréquentent les cliniques externes
  - les patients qui poursuivront 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.

# Modèle d'intervention clinique (MIC) du PGTM ([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

- Le contenu de l'évaluation d'un biosimilaire
- Éléments à considérer pour une substitution/une interchangeabilité
- Plan de minimisation des risques de l'alternance
- Surveillance clinique après la substitution
- Informations aux prescripteurs/patients
- Nomenclature
- Traçabilité
- Veille scientifique
- Prises de position plus claires des organismes réglementaires ou d'évaluation des médicaments (OPQ, CMQ, INESSS)

# Remerciements

- Membres du PGTM des 5 CHU du Québec
- Mention spéciale aux membres du CHU Sainte-Justine incluant Élane Pelletier, Apolline Adé, Jean-François Bussièeres – URPP/CHU Sainte-Justine

