



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments



# Biosimilaires en oncologie: un défi à nos portes

par

Chantal Guévremont , pharmacienne

Coordonnateur PGTm au Centre Universitaire de Santé McGill  
et Ghislain Bérard, pharmacien

Coordonnateur PGTm au CIUSSS de l'Estrie – CHUS

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



Université  
de Montréal



# Déclarations des conflits d'intérêts

- Chantal Guévremont:
  - Je n'ai aucun autres conflits d'intérêts en lien avec cette présentation
- Ghislain Bérard:
  - Je n'ai aucun autres conflits d'intérêts en lien avec cette présentation

# Plan de la présentation

- Rappel des enjeux relatifs à tous les biosimilaires:
  - Processus de fabrication complexe
  - Preuves nécessaires pour la mise en marché (Rappel)
  - Données cliniques avec les biosimilaires
  - Substitution et interchangeabilité
  - Immunogénicité
  - Nomenclature/traçabilité
- Les biosimilaires en oncologie:
  - Thérapie de support
    - Filgrastim et pegfilgrastim
  - Traitement du cancer
    - Bévacizumab
    - Trastuzumab
    - Rituximab
- Défis et opportunités pour les biosimilaires en oncologie
- Conclusion
  - Modèle d'intervention clinique (MIC)
  - Tableau décisionnel

# Rappel des enjeux relatifs à tous les biosimilaires

# Processus de fabrication complexe

- Variabilité intrinsèque des organismes vivants
  - Cultures cellulaires
  - Bactéries
  - Levures
- Phase de maturation (modifications post-traductionnelles) est sensible à la chaleur et pression
  - Formation de liens covalents entre acides aminés
  - Glycosylation
  - Phosphorylation

Tous ces processus peuvent amener des différences dans la structure chimique et l'activité biologique d'un médicament biologique (Produit biologique de référence (PBR) ou biosimilaire) d'un lot à l'autre ou d'une usine de fabrication à l'autre

- Exemple du cetuximab

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind safety study comparing cetuximab produced from two manufacturing processes using the EXTREME study regimen

Denis Soulières<sup>1</sup>, Jose Luis Aguilar<sup>2</sup>, Eric Chen<sup>3</sup>, Krzysztof Misiukiewicz<sup>4</sup>, Scott Ernst<sup>5</sup>, Hyun Jung Lee<sup>6</sup>, Katherine Bryant<sup>6</sup>, Shuang He<sup>6</sup>, Coleman K. Obasaju<sup>6</sup>, Shao-Chun Chang<sup>6</sup>, Steve Chin<sup>6</sup> and Douglas Adkins<sup>7\*</sup>

**Table 7** Summary of efficacy outcomes

Outcome	US commercial cetuximab Arm A (N = 77)	BI-manufactured cetuximab Arm B (N = 71)	Unadjusted HR Arm A vs Arm B (95 % CI; <i>p</i> value)
OS (months), median (95 % CI)	9.23 (7.10, 11.80)	9.46 (6.87, 11.43)	0.92 (0.619, 1.368; <i>p</i> = 0.681)
PFS (months), median (95 % CI)	4.70 (3.52, 5.82)	5.65 (4.04, 6.47)	1.04 (0.717, 1.497; <i>p</i> = 0.850)
Overall response rate, % (95 % CI)	29.9 (19.6, 40.1)	36.6 (25.4, 47.8)	NA
Disease control rate, % (95 % CI)	58.4 (47.4, 69.4)	62.0 (50.7, 73.3)	NA
Complete response, n (%)	3 (3.9)	3 (4.2)	NA
Partial response, n (%)	20 (26.0)	23 (32.4)	NA
Stable disease, n (%)	22 (28.6 %)	18 (25.4 %)	NA

**Abbreviations:** *BI* Boehringer Ingelheim, *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio, *NA* not applicable, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival, *US* United States

**Table 3** All-cause treatment-emergent adverse events occurring in  $\geq 10\%$  of patients in either arm

Adverse event <sup>a</sup>	US commercial cetuximab Arm A (N = 77) n (%)	BI-manufactured cetuximab Arm B (N = 71) n (%)
Patients with $\geq 1$ TEAE	75 (97.4)	68 (95.8)
Nausea	38 (49.4)	34 (47.9)
Fatigue	35 (45.5)	36 (50.7)
Hypomagnesemia	29 (37.7)	29 (40.8)
Diarrhea	25 (32.5)	22 (31.0)
Dermatitis acneiform	25 (32.5)	19 (26.8)
Vomiting	24 (31.2)	27 (38.0)
Anemia	21 (27.3)	30 (42.3)
Hypokalemia	21 (27.3)	24 (33.8)
Neutropenia	20 (26.0)	24 (33.8)
Stomatitis	20 (26.0)	21 (29.6)

**Table 4** Summary of adverse events that significantly differed in incidence between arms by maximum CTCAE grade

Event	US commercial cetuximab Arm A (N = 77) n (%)	BI-manufactured cetuximab Arm B (N = 71) n (%)	Arm A vs Arm B p value (95 % CI)
<i>Regardless of causality</i>			
Bone pain	2 (2.6)	9 (12.7)	0.020 (0.016, 0.186)
Febrile neutropenia	1 (1.3)	11 (15.5)	0.002 (0.054, 0.230)
Laryngeal hemorrhage	0 (0.0)	6 (8.5)	0.010 (0.020, 0.149)
Somnolence	0 (0.0)	4 (5.6)	0.040 (0.003, 0.110)
Syncope	0 (0.0)	5 (7.0)	0.020 (0.011, 0.130)
<i>Possibly related to study drug</i>			
Dysgeusia	1 (1.3)	6 (8.5)	0.044 (0.002, 0.141)
Febrile neutropenia	1 (1.3)	8 (11.3)	0.012 (0.022, 0.177)

ES:  
5 à 10 %  
plus  
fréquent

Abbreviations: BI Boehringer Ingelheim, CI confidence interval, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, US United States

# Preuves nécessaires pour la mise en marché des biosimilaires par rapport aux PBR et génériques

*"Inverted Pyramid Concept"*

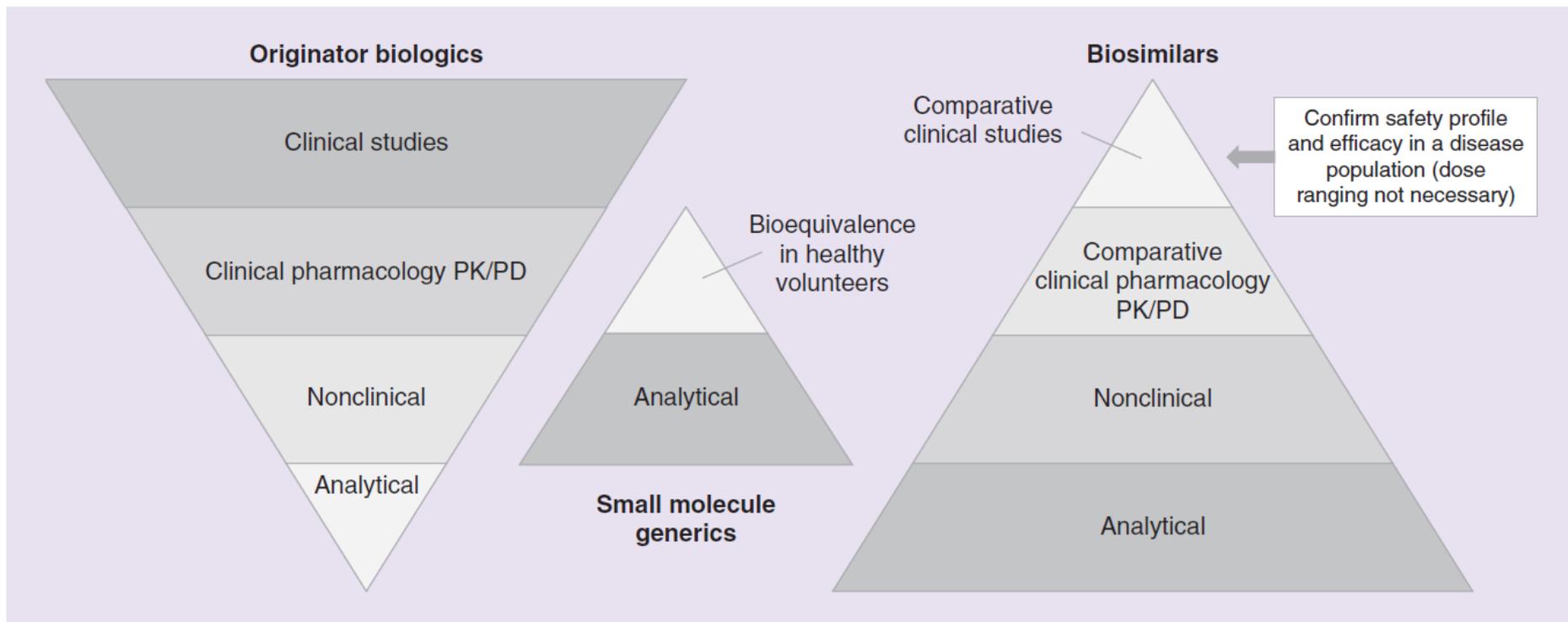


Figure 1. Development pathways for originator biologics, biosimilars and generic versions of small-molecule drugs.

PK/PD: Pharmacokinetic/pharmacodynamic.

Adapted with permission from Future Medicine Ltd<sup>©</sup> (2017) [48].

# Données cliniques avec biosimilaires

- Études déposées pour autorisation mise en marché (AMM)
  - Études d'équivalence (habituellement  $\pm 12\%$  de différence)
  - Objectifs des études (ORR, pCR) plus «mous» que ce à quoi on est habitué (OS, PFS) qui sont plus «solides»
  - Taux de réponse jugé suffisant, car les données de survie peuvent être influencées par d'autres facteurs (ex: comorbidité, tx subséquent)
  - Études de survie: trop longue, trop de patient (et trop \$\$\$)
- Études post-commercialisation
  - comparatives ou observationnelles
- Global: efficacité/innocuité comparables
- Effets indésirables inattendus: très rares
- Limites:
  - **Substitution UNIQUE (1 changement – pas d'alternance)**
  - Hétérogénéité
  - N, durée

# Substitution et interchangeabilité

## Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

- Interchangeabilité: Situation de deux médicaments qui sont jugés bioéquivalents ou pour qui des études cliniques comparatives n'ont pu démontrer de différences significatives entre eux.
- Droit de substitution: 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.

# Interchangeabilité

Définition la plus précise



## Santé Canada

- 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 correspond à la définition de substitution de l'OPQ

## AEM

- Remplacer PBR par biosimilaire ou vice-versa ou biosimilaire par biosimilaire
- Décision de prescrire un biosimilaire ou de changer d'un PBR à un biosimilaire revient à **chaque pays** et au médecin traitant
- Le remplacement peut se faire par "switching" (prescripteur) ou par substitution (sans consulter le prescripteur)

## FDA

- Catégorie de biosimilaire « interchangeable (« I ») » a été définie
- Nécessite des études de d'alternance (« switching »)
- À ce jour, aucun biosimilaire n'a reçu le statut « I » (Purple book)
- Médecin doit prescrire chaque biosimilaire selon son nom propre ex: figrastim-**sndz** (Zarxio)

# Substitution et interchangeabilité

## La décision relève du pharmacien / Règlementation

- OPQ:
  - Pas de directives spécifiques aux biosimilaires
  - Seule la substitution est encadrée
  - Actuellement biosimilaire = même nom générique (DCI)
    - **substitution possible**
- INESSS
  - Évalue un biosimilaire comme tous les autres nouveaux médicaments.
  - Évaluation de la valeur thérapeutique: S'appuie sur l'avis de conformité de Santé Canada confirmant la similarité entre biosimilaire et PBR et qu'il n'existe aucune différence clinique importante entre eux (efficacité et innocuité).
  - Ne se prononce pas sur la substitution thérapeutique
  - Méthode du prix le plus bas (PPB) **peut** être recommandée

# Substitution et interchangeabilité

France - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
(En attente de la publication du décret de la loi)

- Octobre 2017: Première liste de référence des groupes biologiques similaires. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/o](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/o)
- Septembre 2017: Droit de substitution – Loi votée – (Décret non publié en date du 3 octobre 2018 donc en attente pour l'application)
  - Maintenant permis pour le médecin pour un renouvellement
  - La mention expresse « non substituable » peut être utilisée
  - Au sein d'un **même groupe**
  - Qu'entre un médicament biologique de référence et l'un des médicaments biologiques similaires de ce groupe, ou qu'entre médicaments biologiques similaires de **ce groupe**.
  - Une fois la délivrance d'un médicament biologique similaire effectuée, la substitution ne pourra s'opérer par la suite pour un patient donné, **qu'en vue de délivrer le même médicament biologique similaire** que celui délivré précédemment, afin d'assurer une continuité dans le traitement.

**À noter:** Substitution par le pharmacien dans un groupe PBR et biosimilaires **ET substitution UNIQUE** (pas d'alternance).  
L'alternance n'est possible que par le prescripteur.

# Substitution et interchangeabilité

- 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



Évaluation au cas par cas



Pas de prise de position



- Liste des médicaments - établissement
- Liste des médicaments - RAMQ
- Infolettre – RAMQ.....

Hôpitaux du Québec

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

# Point de vue sur les études d'interchangeabilité

## AEM

- Discussion toujours en cours sur le besoin d'avoir des études
- Faisabilité et bénéfice questionnables
- Facteurs confondants:
  - Fluctuation de la maladie chronique
  - Pharmacocinétique variable intra-patient
  - Variation intra et inter observateurs à l'évaluation de l'activité/efficacité
  - Co-morbidités
  - Interactions médicamenteuses
  - Variation du produit de lot en lot

## FDA

- Études essentielles à la reconnaissance du statut de médicament interchangeable (et inscription dans Purple Book)
- Les évidences doivent être faites de façon à démontrer que l'on « peut s'attendre à obtenir un effet identique avec le PBR et le biosimilaire peu importe le patient »
- Études doivent comprendre un bras « non-switch » et un bras « switch » avec des formulations de produits approuvés aux États-Unis (pour les 2 produits)

# Revue systématique des études d'alternance d'un PBR à son biosimilaire

- La majorité des publications ne rapportent pas de différences au niveau de l'immunogénicité, l'efficacité ou l'innocuité.
- La nature et l'intensité des signaux d'innocuité rapportés après le changement du PBR au biosimilaire était les mêmes que ceux déjà connues pour un usage continuuel du PBR.
- Trois études d'envergure d'alternances multiples avec différents biosimilaires n'ont pas démontré de différence dans l'efficacité ou l'innocuité après de multiples alternances entre PBR et biosimilaire
  - Étude d'alternance pour le Zarxio (filgrastim)

# 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.
- 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**.
- Des modifications mineures dans la fabrication du produit, PBR ou biosimilaires, amènent un risque faible mais potentiel d'immunogénicité (équivalent à une substitution/alternance/switch)

# Nomenclature/Traçabilité

- Enjeu car chaque biosimilaire doit pouvoir être identifié de façon distincte de son PBR (ou d'un autre biosimilaire) afin de garantir la traçabilité.
- Enjeu particulièrement important au Québec: 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.**
- 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 selon le cadre actuel défini par l'OPQ.
- 2018: Consultation Institut pour la sécurité des médicaments aux patients (ISMP)/Santé Canada. **Position PGTM: Dénomination commune et nom de commerce. Éviter le suffixe.**
- 17 juillet 2018: Publication des recommandations de la FDA pour la conduite à suivre concernant l'étiquetage des produits biosimilaires par les fabricants pour améliorer la « confiance »/certitude dans un environnement compétitif.
  - Faciliter l'identification des produits interchangeables
  - Reconnaître les biosimilaires avec indications restreintes
  - Faciliter la traçabilité dans les systèmes de saisie d'ordonnances informatisés et, au besoin, les effets indésirables respectifs
  - Code de facturation à modifier lorsqu'un biosimilaire sera « I » (interchangeable)

# Les biosimilaires en oncologie

## Traitements de support:

- Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)
- Facteurs de croissances des granulocytes (G-CSF)
  - **Filgrastim (Grastofil et autre)**
  - Peg-Filgrastim (Lapelga et Fulphila)

## Traitements du cancer:

- Anticorps monoclonaux (moAbs)
  - **Bévacizumab (Mvasi)**
  - **Trastuzumab**
  - **Rituximab**

# Thérapie de support

Facteurs de croissance des granulocytes:

Les données cliniques

Les enjeux

# Thérapie de support

- Biosimilaires approuvés en Europe (septembre 2018)
  - 41 biosimilaires actuellement sur le marché
    - 5 Agents stimulant l'érythropoïèse (2007)
    - 7 filgrastim (entre 2008 et 2014\*\*)
    - 3 pegfilgrastim (2018): Fulphila (opinion + CHMP), Udenyca, ?? (Sandoz)(opinion + CHMP)
- Biosimilaires approuvés aux États-Unis (13SEP2018))
  - 13 biosimilaires approuvés depuis 2015
    - 1 Agent stimulant l'érythropoïèse (15 mai 2018) – (Retacrit)
    - 2 filgrastim (PBR 1992)
      - (Zarxio<sup>md</sup>) (6 mars 2015) – filgrastim-sndz
      - (Nivestym<sup>md</sup>) (20 Juillet 2018) – filgrastim-aafi
    - 1 pegfilgrastim: (Fulphila<sup>md</sup>)(4 juin 2018) – pegfilgrastim-jmdb (PBR 2002)
- Biosimilaires approuvés au Canada
  - 9 biosimilaires approuvés depuis 2009
    - 1 filgrastim (Grastofil<sup>md</sup>) (déc 2015)(PBR 1993)
    - 1 pegfilgrastim (Lapelga<sup>md</sup>) (avril 2018) (PBR 2004)

+ 1 pré-AC (pas de nom pour l'instant, Pfizer) sur site de l'INESSS...

+ 1 pré-AC (Fulphila) sur site de l'INESSS

# Filgrastim: Indications monographie

- Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive
- Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë
- Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivi d'une greffe de moelle osseuse
- Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique suivi d'un traitement
- Patients atteints de neutropénie chronique grave
- Patients infectés par le VIH (afin que la numération des neutrophiles se maintienne entre 2 et 10 x 10<sup>9</sup>/L)

# Filgrastim: Données cliniques

[http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim\\_ES\\_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes\\_Biosimilaires\\_web\\_31AOUT2017.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim_ES_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes_Biosimilaires_web_31AOUT2017.pdf)

## Études cliniques:

- Phase 1:
  - KWI-300-101, 300-102, 300-103,
  - GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5)(+immunogénicité)(substitution unique)
- Phase 3: KWI-300-104 (+innocuité, +immunogénicité)
  - Cancer du sein
  - Chimiothérapie = TAC x 6 cycles
  - N = 120
  - Critère principale d'innocuité: incidence des effets indésirables
  - Critère principale d'évaluation de l'efficacité: Durée de neutropénie sévère (Numération absolue des neutrophiles (NAN) <  $0,5 \times 10^9/L$ ) au cycle 1

## Études observationnelles:

- The MONITOR-GCSF (Zarzio – Europe)
- The NEXT trial (Nivestim – Europe)
- The VENICE observational study (Nivestim – Europe)
- ++++ mobilisation des cellules souches (greffe autologue > allogène)(Bonig *et al*)



# Filgrastim: Constats

[http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim\\_ES\\_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes\\_Biosimilaires\\_web\\_31AOUT2017.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim_ES_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes_Biosimilaires_web_31AOUT2017.pdf)

- Biosimilaire au profil immunogène faible (petite molécule vs. moAbs)
- Existence via Santé Canada d'un programme de surveillance post-commercialisation de l'innocuité et suivi de l'immunogénicité
- Biosimilaire pour lequel il existe une mesure d'efficacité objective (NAN) pouvant faire l'objet d'un monitoring régulier
- Études d'interchangeabilité: (Avant guide méthodologique FDA JUL2018)
  - Étude de phase III (Zarxio – USA) cancer du sein (néo)adjuvant (+ TAC) (Blackwell et al 2017 Annals of Oncology 28(28))
  - N = 218 (4 bras dont 2 pas de **switch** (N = 51), alternance à chaque cycle x 5
  - Incidence de NF (non-infériorité), infections (**9,3%** vs. 9,9%), EI (**42,1 %** vs. 39,2%), pas d'anticorps neutralisant détectés.

# Filgrastim: Enjeux

[http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim\\_ES\\_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes\\_Biosimilaire\\_web\\_31AOUT2017.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgastrim_ES_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes_Biosimilaire_web_31AOUT2017.pdf)

- INESSS (Grastofil)
  - Refus pour valeur thérapeutique (16DEC2016)
  - Inscription selon les mêmes indications que Neupogen (Mai 2018)
  - En attente de décision du ministre (5JUL2018)\*
  - Infolettre RAMQ 14SEP2018 et du 25SEP2018
  - **Nouveau biosimilaire (Pfizer) à la liste d'évaluation en continu(Pré-AC)**
- Recommandation de l'ACMTS mars 2016
  - Disponible en Ontario, Colombie Britannique, Saskatchewan, Alberta, Manitoba, NB, IPE
  - Nouveau biosimilaire (Pfizer) en attente d'évaluation (en date du 3OCT2018)
- Arrimage avec pharmacie communautaire (traçabilité et alternance) et assureurs privés (**Position du PGTM**)
- Programme de support \$: Victory (Amgen) et Answers (Apobiologix)
- Seringue préremplie avec latex (idem pour Neupogen)
  - **Fiole de Neupogen à conserver**
- Graduation du corps de la seringue plus précis que les seringues préremplies de Neupogen mais ± acceptable pour la clientèle pédiatrique
  - **Études de stabilité lorsque reconditionné en attente de décision**
- Dérapage: Prophylaxie primaire et chimiothérapie avec risque de NF < 10 % (AD filgrastim Hiver 2018)

# Filgrastim: Infolettre RAMQ 25SEP2018

- Neupogen<sup>MC</sup> demeure couvert pour:
  - Personnes en cours de traitement qui ont reçu un remboursement avant le 27 septembre 2018, qui répondent aux indications donnant droit au paiement, et ce, tant que le traitement est poursuivi sans interruption.
    - Exemple 1: ...pour une personne qui continue de le recevoir de façon cyclique jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie du protocole en cours !?!?!
    - Exemple 2: ...pour une personne qui continue de le recevoir de façon cyclique pour traiter une condition telle qu'une neutropénie chronique congénitale
  - Pour la stimulation de la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe (?)
  - Pour les enfants qui requièrent un ajustement de dose de filgrastim
  - Pour les personnes allergiques au latex
- Codes HE129 et HE130 seulement pour Grastofil<sup>MC</sup>
- Codes HE129 et HE130 accordés avant 27SEP2018 pour Neupogen<sup>MC</sup> autorisés ad 26MAR2019 puis demande d'autorisation
  - Substitution unique vers Grastofil<sup>MC</sup> possible...
  - Demandes d'autorisation en médicament d'exception... par le prescripteur auprès de la Régie (instruction de facturation assureurs privés)

# Filgrastim: Infolettre RAMQ 25SEP2018 et position du PGTM en lien avec ES Grastofil (Mai 2017)([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

Considérant les caractéristiques des deux produits (Neupogen<sup>MD</sup> et Grastofil<sup>MD</sup>) et la nécessité de faciliter la transition tout en respectant les directives de la RAMQ, le PGTM recommande:

- de procéder au transfert du Neupogen<sup>MD</sup> vers le Grastofil<sup>MD</sup> par substitution unique pour tous les patients éligibles.
- d'appliquer la substitution unique, idéalement à la fin d'un cycle, à l'intérieur d'un protocole en cours, afin de diminuer la période de transition.
- d'éviter, dans la mesure du possible, les situations pouvant causer de l'interchangeabilité entre les deux produits.
- d'effectuer la transition dans un délai rapide mais raisonnable pour permettre aux CHU de déterminer les modalités de prescription, service, technologiques et d'information. Les mesures mises en place doivent assurer la traçabilité.
- d'identifier une date butoir (par exemple, le 1<sup>er</sup> novembre 2018).
- que chaque CHU s'assure de transmettre l'information aux équipes soignantes impliquées.
- que chaque CHU présente la position du PGTM et obtienne les recommandations de son comité de pharmacologie.

# PEG - Filgrastim: Enjeux

- INESSS (Lapelga))
  - Inscription selon les mêmes indications que Neulasta?
    - N.B. Neulasta: Avis de refus justesse du prix 01OCT2004
  - En attente de décision du ministre (16AOÛT2018)
- ACMTS – Dossier sommaire Lapelga (Mai 2018)

[https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SE0555\\_lapelga\\_biosimilar\\_dossier.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SE0555_lapelga_biosimilar_dossier.pdf)

- Seules 2 provinces (Alberta et Manitoba) remboursent Neulasta au cas par cas
- Prix soumis 23 à 25 % plus bas que Neulasta
  - Environ même prix que 8 jours de Grastofil 480mcg
- Un 2<sup>e</sup> biosimilaire (Fulphila) en évaluation pré-AC à l'INESSS

# Quelques économies estimées

- Zarxio aux USA: 15% rabais et chute des ventes de 28% Neupogen à 549\$Million US
- Au Canada: (PMPRB - Avril 2016 avant refus de l'INESSS déc. 2016)

Drug / Médicament	2016 Sales* / Ventes* en 2016	Forecast / Prévision		Low estimate / Estimation basse (13% savings / Économies de 13 %)	High estimate / Estimation élevée (43% savings / Économies de 43 %)
		Year 3 / Année 3	Sales† / Ventes†		
— Filgrastim / Filgrastim	\$126M	2019	\$145M	\$18M	\$62M

- INESSS: Application d'une mesure administrative = Économies de l'ordre de 12,3 M\$ à 13,1 M\$ sur trois ans
- Estimé des économies potentielles pour les 5 CHU du Québec **si utilisation optimale**: AD filgrastim population adulte: 350,000 \$ ([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

# Traitements du cancer

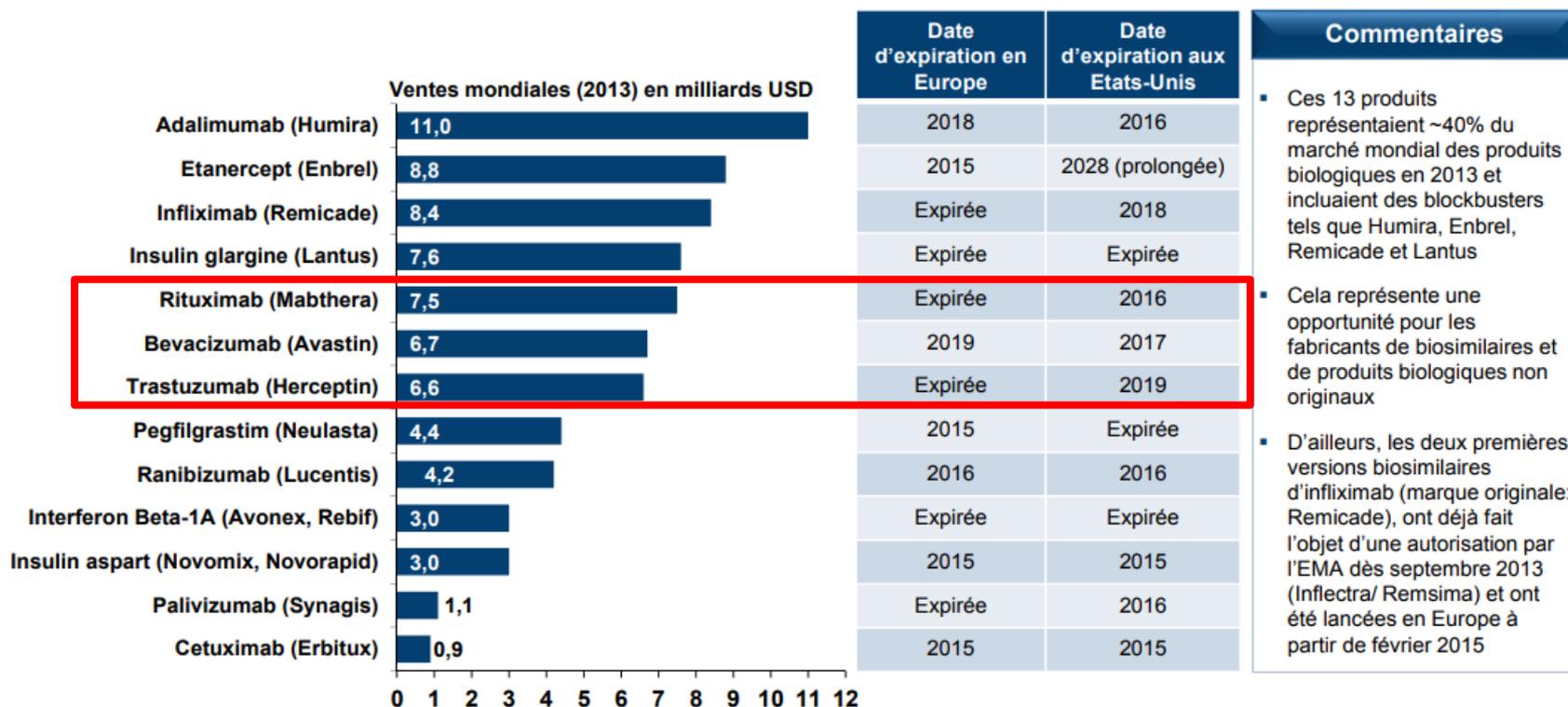
Bévacizumab, Trastuzumab et Rituximab:

Les données cliniques

Les enjeux

# Spéculation sur les dates d'expiration des brevets

## Principales expirations des brevets biologiques



Sources: "Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics", IMS, 2013 – Evaluate Pharma World Preview 2014, outlook to 2020 – Analyses Smart Pharma Consulting

# Bévacizumab

- Anticorps anti-VEGF
- Mondialement: 6,7 milliards \$US en 2015
- Brevet du PRB et autorisation du biosimilaire:
  - Expirera en 2019 (?) en Europe (AMM 15JAN2018)
  - Expirera en 2017 aux USA (AMM SEP2017)
  - Expirera en 2019 (?) au Canada (AMM 30 AVR2018)

# Bévacizumab

Produit de référence (PBR)/ Dates d'approbation	Biosimilaire	Biosimilaire/ Dates approbation
<p>Avastin (Bévacizumab)</p> <p><u>PBR:</u> FDA Février 2004 SC Novembre 2005</p>	<p><b>ABP 215 (Amgen)Mvasi</b> <b>BCD-021 (Biocad)</b> BI 695502 (Boehringer Ingelheim) PF-06439535 (Pfizer) Bevacirel (Reliance Life sciences)* Cizumab (Hetero)* DRL_BZ (Dr Reddy's Laboratories)* SB8 (Samsung Bioepsis)</p>	<p><u>Approbation:</u> FDA Septembre 2017 (Mvasi)(non-interchangeable) (Bevacizumab-awwb) SC 30 avril 2018 (Mvasi)</p> <p>AEM: 15 janvier 2018 (Mvasi)</p>

# Bévacizumab: Indications monographie - Avastin

- Cancer colorectal métastatique
- **Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, métastatique ou récidivant**
- Cancer épithélial récidivant de l'ovaire, cancer récidivant des trompes de Fallope, cancer péritonéal primaire :
  - Sensibles aux sels de platine
  - Résistants aux sels de platine
- AC-C: Gliome malin (grade IV de l'OMS) – Glioblastome après récurrence ou progression de la maladie après un traitement

# Bévacizumab: Indications monographie - Mvasi

- Santé Canada:
  - Cancer colorectal métastatique
    - INESSS: Cancer colorectal métastatique (en attente de dépôt pour évaluation. Date limite pour les commentaires 23OCT2018)
  - **Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, métastatique ou récidivant**
    - (INESSS = Avis de refus valeur thérapeutique)

AEM et FDA: Toutes les indications d'avastin octroyées au biosimilaire...

# Bévacizumab: Données cliniques - Cancer du poumon non à petites cellules

Rx	Phase	Nombre patient	Objectif primaire ORR	Objectifs secondaires
ABP-215 (Mvasi*) Bevacizumab-awwb  Amgen / Allergan	Phase III randomisé, contrôle actif Mvasi Vs. Avastin (+carbo/paclitaxel)	642 patients (CPNPC)  Mvasi (n=328) Bévacizumab (n = 314)	ORR: 39,0 vs 42,0% RR = 0,93 IC90%: 0.80-1.09  CR:0,6 vs 0,6% PR:38,4 vs 41,1% SD: 43,9 vs 43,6% PD 6,4 vs 5,7%	Durée de la réponse : 5,8 vs 5,6 mois PFS: 6,6 vs 7,9 mois  Innocuité: Effets secondaire grade 3 ou plus 42,9 vs 44,3%  Immunogénicité comparable: ACAM: 1,4 % vs. 2,5%
BCD-021	Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	138 patients (CPNPC)  Efficacité: 18 semaines  Innocuité: 18 semaines	ORR: 42,59 vs. 39,29  CR: 1,85 vs. 1,79 PR: 40,74 vs. 37,5 SD: 51,85 vs. 51,79 PD: 5,56 vs. 8,93	ACAM détecté dans 1 patient de chaque groupe  Profil d'effet secondaire n'était pas différents entre les groupes

\*Mvasi indiqué aux États-unis (non interchangeable) pour: Cancer colorectal métastatique, Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), Glioblastome, Carcinome rénal métastatique, Cancer cervical

# Bévacizumab: Données cliniques - Cancer colorectal métastatique - 1ere Ligne

Rx	Phase	Nombre patient	Objectifs primaires	Objectifs secondaires
BEVZ92b Vs. Bevacizumab PBR  (Argentine, Brazil, India, Spain, Ukraine)	Phase III randomisé, contrôle actif Open-label  (+ FOLFOX/ FOLFIRI)	142 patients  BEVZ92 (n=71) Bévacizumab (n = 71)	AUC vs. Time curve single infusion & steady state (cycle 7)  Pharmacocinétique bioéquivalente	ORR: 49 vs. 56% Clinical benefit: 87 vs. 92% PFS: 10,8 mois vs. 11, 1 mois Immunogénicité faible et comparable (2 pts vs. 1 pt) Innocuité comparable

# Trastuzumab

- Anticorps anti-HER2
- Mondialement: 6,6 milliards \$US en 2015
- Brevet du PRB et autorisation du biosimilaire:
  - Expiré depuis juillet 2014 en Europe (AMM 19NOV2017)
  - Expirera en juin 2019 aux USA (AMM 01DEC2017)
  - Expirera en 2018 au Canada et au Québec
  - Période prévue de disponibilité du biosimilaire au Canada:
    - 2019 (?)

# Trastuzumab

Produit de référence (PBR) Date d'approbations	Biosimilaire	Biosimilaire/Dates d'approbation
<p>Herceptin (Trastuzumab)</p> <p>FDA Septembre 1998 SC Août 1999 AEM Août 2000 (adjuvant FDA et AEM – 2006)</p>	<p><b>Myl-14010 (Mylan) (OGIVRI)</b>  <b>ABP 980 (Amgen)</b>            BCD-022 (Biocad)  <b>CT-P6 (Celltrion)</b>  <b>PF-05280014 (Pfizer)</b>  <b>SB3-G31-BC (Samsung Bioepis / Merck) (ONTRUZANT)</b>            DRL_TZ (Dr Reddy's Laboratories)</p> <p>(Inde 1 (2013), Corée 1 (2017))</p>	<p>AEM:            Ontruzant: 19NOV2017            Kanjinti: 24AUG2018            Trazimera: 26JUL2018            Herzuma: 17MAI2018</p> <p>FDA:            Ogivri: 01 déc 2017            (trastuzumab-dkst)</p>

# Trastuzumab: Indications monographie

- **Cancer du sein au stade précoce**
  - À la suite d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie
  - À la suite d'une chimiothérapie adjuvante (doxorubicine et cyclophosphamide) avec paclitaxel ou docétaxel
  - en association avec une chimiothérapie adjuvante composée de docetaxel et de carboplatine.
- **Cancer du sein métastatique**
- **Cancer gastrique métastatique** (pas de traitement anticancéreux préalable pour la maladie métastatique)

# Trastuzumab: Données cliniques - Cancer du sein adjuvant/néo-adjuvant

Rx	Étude	Phase	Nombre patient	pCR a/n sein	tpCR	ORR	E2 sévère
SB3 Samsung Bioepis	Pivot et al. JCO 2017 (LILAC trial) Néo-adj	Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	800 patients	Obj prim. 51,7 % vs 42,0% (RR=1,259)	45,8% vs 35,8%	96,3% vs 91,2%	10,5% vs 10,7%
CT-P6 Celltrion Healthcare	Stebbing et al. Lancet oncol 2017  Néo-adj	Phase III double aveugle, randomisé	549 patients  CT-P6 (n=271) Herceptin (n=278)		Obj prim.  46,8% vs 50,4% (RR = 0,93)	87,1% vs 86,3%	7,4 % vs 11,9%

1<sup>er</sup> chiffre = résultat du biosimilaire et 2<sup>e</sup> chiffre = résultat du groupe de contrôle

Légende: Obj prim. = objectif primaire, Rx = médicament, pCR = réponse complète pathologique,

tpCR = réponse complète pathologique totale, ORR = taux de réponse global, E2 = effets secondaires, RR = risk ratio

# Trastuzumab: Données cliniques - Cancer du sein adjuvant/néo-adjuvant

Rx	Étude	Phase	Nombre patient	pCR a/n sein	tpCR	ORR	E2 sévère
PF-05280014 Pfizer		Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	226 patients PF05280014 (n=113) Herceptin (n=113)	Obj prim. 47 % vs. 50%		88.1% vs. 82%	38,1% vs. 45,5%  ACAM: 0% vs. 0,89%
ABP 980 Amgen et Allergan	Lilac trial (Lancet oncology) Néo-adj	Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	725 patients ABP 980 (n=364) Herceptin (n=361)		Obj prim. 47,8% vs 41,8% <b>(RR = 1,14)</b>		14,8% vs 14,1%

1<sup>er</sup> chiffre = résultat du biosimilaire et 2<sup>e</sup> chiffre = résultat du groupe de contrôle

Légende: Obj prim. = objectif primaire, Rx = médicament, pCR = réponse complète pathologique,

tpCR = réponse complète pathologique totale, ORR = taux de réponse global, E2 = effets secondaires, RR = risk ratio

# Trastuzumab: Étude de substitution unique

## Cancer du sein néoadjuvant/adjuvant

	Trastuzumab/ABP980 n	Trastuzumab/Trastuzumab n
Chirurgie (Cx)	174	173
Phase adjuvante Visite 1 post-Cx	171	171
EI (%)	98 (57,3 %)	89 (52,0 %)
EI ≥ grade 3 (%)	10 (5,8 %)	10 (5,8 %)
ACAMs*	1	0
Progression/récur- rence/Décès	2,9 % (HR 0,48;90% C[0.181-1.292])	5,3 %

Conclusions des auteurs: La substitution unique est sécuritaire. La substitution n'a pas augmenté la fréquence/sévérité des EI ni l'incidence de développer ACAMs

\*Phase néoadjuvante: 2 ACAMs dans chaque groupe

# Trastuzumab: Données cliniques - Cancer du sein métastatique

Rx	Étude	Phase	Nombre patient	ORR	PFS	OS
MYL-14010 (Hercules)  Mylan	Rugo et al. JAMA 2017  (Heritage study)	Phase III double aveugle, randomisé, groupe parallèle, multicentrique	458 patients  MYL-14010 (n=230) Herceptin (n=228)	Obj prim. À 24 sem:  69,6 % vs 64,0% <b>(RR = 1,09)</b>	À 48 sem:  11,1 mois vs 11,1 mois (RR = 0,94)	À 48 sem:  NR
PF-052800114  Pfizer	Présenté à ESMO 2017	Phase III double aveugle, randomisé	707 patients	Obj prim.  <b>RR = 0,94</b>	À 52 sem:  56% vs 52%	À 52 sem:  88,8% vs 88,0%

avant combo pertuzumab/trastuzumab...

1<sup>er</sup> chiffre = résultat du biosimilaire et 2<sup>e</sup> chiffre = résultat du groupe de contrôle

Légende: Obj prim. = objectif primaire, Rx = médicament, ORR = taux de réponse global, PFS = survie sans progression, OS = survie globale, E2 = effets secondaires, RR = risk ratio

# Rituximab

- Anticorps anti-CD20
- Mondialement: 7,5 milliards \$US en 2015
- Brevet du PRB et autorisation du biosimilaire:
  - Expiré depuis juillet 2014 en Europe (AMM 17FEV2017)
  - Expiré depuis 2017 aux USA (AMM 10OCT2018)
  - Expirera en 2018 au Canada ?
  - Période prévue de disponibilité au Canada:
    - Fin 2018 (?), 2019 (?)

# Rituximab

Produit de référence (PBR)/ Dates d'approbation	Biosimilaire	Biosimilaire/ Dates d'approbation
<p>Rituximab (Rituxan)</p> <p>FDA: novembre 1997            SC: mars 2000            AEM: juin 1998</p>	<p>ABP 798 (Amgen)  <b>BCD-020 (Biocad)</b>            BI 695500 (Boehringer Ingelheim)  <b>CT-P10 (Celltrion)</b> (Truxima, Ritemvia, rituzena, blitzima)  <b>GP2013 (Sandoz)</b>(Rixathon/Riximyo)            MabionCD20 (Mabion)            PF-05280586 (Pfizer)            MK-8808 (Merck)  <b>RTXM83 (mAbxience)</b>            SAIT101 (Archigen Biotech Ltd)</p> <p>(Inde: 5 depuis 2013)</p>	<p>FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Truxima (Celltrion) 10OCT2018</li> </ul> <p><u>AEM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blitzima (13JUL2017)</li> <li>• Ritemvia (13JUL2017)</li> <li>• Rituzena* (13JUL2017)</li> <li>• Rixathon (15JUN2017)</li> <li>• Riximyo (15JUN2017)</li> <li>• Truxima (17FEV2017)</li> </ul> <p>* Anciennement Tuxella</p>

# Rituximab: Indications monographie

- Indications hématologiques:
  - Lymphome non hodgkinien (LNH)
    - Folliculaire/indolent, récidivant/réfractaire
    - Diffus à grandes cellules B (LDGCB)
    - Folliculaire non traité stade III/IV
    - Traitement d'entretien LNH folliculaire ayant répondu au traitement d'induction
    - Traitement d'entretien monothérapie LNH folliculaire avancé, non traité, charge tumorale forte avec réponse au traitement d'induction
  - Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Indications non-hématologiques:
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et polyangéite microscopique

# Rituximab: Données cliniques - LNH indolent- AEM (EU)

Rx	Phase	Nombre patient	ORR	Autres
<p>GP2013 (Sandoz) (Riximyo) (Rixathon)</p> <p>ASSIST trial - Lancet haematol. Aug 2017</p> <p>Lymphome Folliculaire</p>	<p>Phase III multinationa le Double- aveugle Randomisée contrôlée</p>	<p>Stage III/IV non traité Grade histologique 1,2,3</p> <p>GP2013-CVP: 312 patients Vs. R-CVP: 313 patients</p>	<p>Obj. Primaire: 87 % vs. 88% IC 95% (-12% à 12%)</p>	<p><b><u>Effets indésirables:</u></b> 93% vs. 91%</p> <p><u>Sévères: Grade 3/4</u> Neutropénie: Combinaison: 18% vs. 21% Maintenance: 7% vs. 4%</p> <p><u>Anticorps anti-méd.:</u> 2% vs. 1%</p>
<p>CT P10 (Celltrion) (Truxima) (Rituzena) (Ritemvia) (Blitzima)</p> <p>Lymphome folliculaire</p>	<p>Phase I/III Multicent. groupes parallèles randomisée double aveugle</p>	<p>121 patients</p> <p>CT P10-CVP vs. RCVP 24 sem. Si PR maintenance 24 mois (q2mois)</p>	<p>Obj. Primaire: période d'induction 24 sem : Amélioration démontrée 96% vs. 90%</p>	<p>Au cycle 4:</p> <p>Effets indésirables comparables 72,9 vs. 66,1% Effets indésirables sévères: 3,4% vs. 3,2 % Adab: 5,1% vs. 3,2%</p>

# Rituximab: Données cliniques - LNH indolent- AEM (EU)

Rx	Phase	Nombre patient	Obj prim. ORR	Objectifs secondaires
BCD20	Open label Muticentrique randomisée (30 sites: ukraine russie et Inde)	92 patients (LNH - LF) Stade I-IV  46 – BCD20 J1,8,15 & 22 46 – rituximab J1,8,15 & 22	39,52% vs. 36,57 % (p=0.8250)	CR: 11,62% vs. 0% (p=0.0555) PR: 25,58% vs. 34,14% (p=0.4763) SD: 51,16% vs 48,78% (p=1.0) PD: 9,30% vs. 14,6% (p=0.5151) Effets indésirable: 23,91% vs 17,37% (p=0.6073) Effets indésirables sévères: 0 vs 4,35 Adab: 0% vs. 2%
SAIT101		24 patients	<u>Cycle 2:</u> CR: 41,7 % vs. 41,7% PR:58,3% vs 58,3% <u>Cycle 6:</u> CR: 90,0% vs. 81,8% PR:10,0% vs. 18,3% <u>Cycle 8:</u> CR:100% vs. 100% PR: 0% vs. 0% Effets indésirables/Effets indésirables sévères: Pas de différence	

# Défis et opportunités pour les biosimilaires en oncologie

# Défis communs aux biosimilaires

- Patients naïfs vs > 5, 10 ans de traitement
- Contexte adjuvant vs métastatique
- Post-progression métastatique
- PBR vers biosimilaire vs biosimilaire 1 vers biosimilaire 2
- Extrapolation des données dans des indications non-approuvées (par INESSS) du PBR - Dérapage possible?
  - Ex: Bévacizumab en cancer de l'ovaire sensible aux platins  
Bévacizumab en cancer du col de l'utérus récidivant/réfractaire
- Directive ministérielle/Infolettre à venir qui influencera les modalités d'application vs demandes de NMP pour le PBR? (par ex.: Neupogen)

# Défis communs - Extrapolation des indications

- 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.
  - Ex Mvasi étudié en CPNPC et approuvé aussi en CCRm
- Des réticences des cliniciens peuvent exister quant à la valeur de l'extrapolation au biosimilaire des données obtenues avec le PBR.
  - Exemple: Grastofil et mobilisation des cellules souches (RAMQ et ODB...)
- L'extrapolation des données n'est pas limitée aux biosimilaires...

# Défis communs - Extrapolation des indications

- Critères-clés à respecter:
  - Expérience clinique avec le PBR
  - Mécanisme d'action / cible identique pour chacune des indications
  - Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité dans une population suffisamment sensible pour permettre de trouver une différence (si différence il y a)
    - Évaluation du bévacizumab en CPNPC
    - Utilisation de « surrogate markers » permise

# Défis communs - Acceptabilité

- Étude de Cohen et al. en 2017:
  - 1201 médecins spécialistes (incluant oncologues)
  - 91% ouvert à l'utilisation de biosimilaires
    - 44,8% les croient sûr et approprié chez tous patients
    - 52,7% jugent essentiels des données de « switch »
    - 35,9% les croient moins sûr que leurs PBR
  - 12% à l'aise avec l'extrapolation des indications pour les biosimilaires

# Défis communs - Gestion des Rx

- Tributaires de la liste de médicaments en établissements
  - Seulement nouveaux patients vs tous en même temps
  - Changement vers biosimilaires dans certaines indications seulement vs toutes celles approuvées
    - Exemple du bévacizumab
  - Par directive ministérielle, directive institutionnelle ou au gré du médecin prescripteur

# Défis spécifiques aux biosimilaires

	Bévacizumab	Trastuzumab	Rituximab
Indication étudiée	X (CPNPC)	✓	✓
Autres spécialités médicales	✓ (ophtalmologie, neurologie)	-	✓ (Rhumatologie, gastrologie, neurologie)
Présentation remboursée/ autorisée aux listes	-	X (Combo pertuzumab / trastuzumab)	-
Voie SC « Product evergreening »	-	✓	✓

# Défis hospitaliers

## Spécifiques aux biosimilaires

- Équivalence thérapeutique non reconnue pour tous les biosimilaires
- Cohabitation d'items en stock (Ex.: filgrastim, infliximab, etc.)
- 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

# Autres défis

- Pénurie de stock
- Ailleurs qu'au Canada, enjeux d'accès à cause du coût, au Canada danger sera le dérapage vers des indications non approuvées vs. usage optimal
- Au Canada, différence dans les recommandations des agences d'évaluation (ex. Mvasi CPNPC )
  - À suivre: procédure conjointe SC/ACMTS/INESSS réduire délais entre AMM et recommandations de remboursement (22JUN2018)
  - Projet pilote de travail collaboratif ACMTS/INESSS et spécialistes cliniques (13SEP2018)
- Théorie de l'effet « NOCEBO » des biosimilaires
- Coût du changement (« switch »)
  - Plus d'examens demandés pour s'assurer de l'efficacité, donc \$\$\$

# Opportunité ? \$\$\$ ? Quand ??? Combien???

	10 %	15 %	20 %
Bévacizumab			
Trastuzumab			
Seul			
Combo trastu/pertu			
Rituximab			
Total			



- Pour les 4 CHU
- En fonction des dépenses de 2017-2018
- Incluant les spécialités non-hémato/oncologiques

# Conclusion

# Conclusion

- Biosimilaire ≠ médicament générique
- Plusieurs brevets viennent à échéance
- Données cliniques semblent rassurantes
- Expérience européenne et américaine positives
- Triade Efficacité / Innocuité / Coût
- Prises de position plus claires des organismes réglementaires ou d'évaluation des médicaments sur la substitution:
  - Santé Canada / INESSS / RAMQ / OPQ

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

- Chaque biosimilaire en oncologie doit être évalué individuellement et faire l'objet d'une décision du comité de pharmacologie avec les acteurs appropriés
- 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 (études observationnelles, PSURs)

# (MIC) Tableau décisionnel du PGTM

([www.pgtm.ca](http://www.pgtm.ca))

- Outil d'information aux pharmaciens et prescripteurs : Le tableau décisionnel des biosimilaires



TABLEAU DÉCISIONNEL BIOSIMILAIRES

Générique Commercial	PBR ou biosimilaire	Niveau canadien	Niveau québécois	
			RAMQ-INESSS-PGTM	*** NOM DU CENTRE HOSPITALIER *** Comité de pharmacologie – Prescription – Service
<b>Bévacizumab</b>				
<b>Avastin<sup>MD</sup></b>	PBR	<p><b>2005 – AMM</b></p> <p><u>Indications adultes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cancer colorectal métastatique</li> <li>-Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, métastatique ou récidivant</li> <li>-Cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope, et cancer péritonéal primaire, récidivants</li> <li>-Gliome malin (grade IV de l'OMS) et glioblastome</li> </ul> <p><u>Indications pédiatriques :</u></p> <p>Aucune indication visant la clientèle pédiatrique.</p> <p><u>Données spécifiques pédiatriques :</u></p> <p>L'innocuité et l'efficacité non établies. L'addition d'Avastin à la prise en charge standard n'a pas démontré un bienfait clinique chez les enfants (rhabdomyosarcome métastatique ou sarcome non rhabdomyosarcome des tissus mous). Des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été observés chez les enfants et adolescents lors d'essais cliniques non menés par la compagnie.</p>	<p><b>RAMQ/INESSS</b></p> <p>Nombreuses évaluations depuis 2009.</p> <p><b>En date de 2018:</b></p> <p>Médicament d'exception</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cancer colorectal métastatique (première ou deuxième intention), répondant aux critères</li> <li>-Cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les femmes, répondant aux critères</li> </ul>	
<b>Mvasi<sup>MD</sup></b>	Biosimilaire de Avastin <sup>MD</sup> Les indications ont été approuvées en s'appuyant sur les similitudes entre Mvasi et le produit biologique de référence Avastin.	<p><b>2018 – AMM</b></p> <p><u>Indications adultes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cancer colorectal métastatique</li> <li>-Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, métastatique ou récidivant</li> </ul> <p><u>Indications pédiatriques :</u></p> <p>Aucune indication visant la clientèle pédiatrique.</p> <p><u>Données spécifiques pédiatriques :</u> mêmes que Avastin.</p>	<p><b>RAMQ/INESSS :</b></p> <p><b>En date de 2018-10 :</b></p> <p>En attente d'un dépôt pour évaluation pour l'indication: Cancer colorectal métastatique</p> <p><b>PGMT : NE</b></p>	<p><b>Statut local :</b></p> <p><b>Substitution automatique :</b></p> <p><b>Substitution unique :</b></p> <p><b>Interchangeabilité (alternance) :</b></p>

En cours  
d'évaluation

# Questions ?



# Références

## Général

- PGTM. Biosimilaires – État des connaissances et recommandations. Avril 2017. Disponible en ligne au : [http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires\\_EVA\\_PGTM\\_version%20finale%2010AVR2017.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires_EVA_PGTM_version%20finale%2010AVR2017.pdf)
- Camacho LH. Current Status of Biomilars in Oncology. *Drugs* (2017) 77: 985-997.
- Nabhan C, Parsad S, Mato AR, Feinberg, BA. Biosimilars in Oncology in the United States: A Review. *JAMA Oncology*. Published online July 20 2017.
- Cohen H, Beydoun D, Chien D at al. Awareness, knowledge, and perception of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther.* 2017; 33(12):2160-2172.
- PMPRB: Potential savings from biosimilars in Canada . [www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1304](http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1304)
- Jacobs I et al. Biosimilars for the treatment of cancer: A systematic review of published evidence. *BioDrugs.* 2017;31:1-36
- Soulières et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck sqamous cell carcinoma: a randomized, double-blind safety study comparing cetuximab produced from two manufacturing processes using the EXTREME study regimen. *BMC Cancer* (2016) 16: 19.
- Kurki P. et al. Interchangeability of biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.

## Trastuzumab

- Rugo et al. Effect of proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBR2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: A randomised trial. *JAMA* 2017; 317(1):37-47
- Pivot X. B., et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing SB3 (trastuzumab biosimilar) with originator trastuzumab in patients treated by neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Conference . 2017; **35**(15 Supplement 1).
- Barbier, L., et al. (2017). "The arrival of therapeutic biosimilars in oncology: The case of trastuzumab." *Value in Health* **20 (9)**: A460.
- Brown, D. and D. Bozkaya (2017). "The economic impact of switching to herceptin (trastuzumab) biosimilar for the treatment of metastatic breast cancer from a UK payer perspective." *Value in Health* **20 (9)**: A425.
- Von Minckwitz G et al. (2018) Efficacy and safety of ABP 980 with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet oncology*;15(7):987-998
- Lammers et al (2018). Neoadjuvant PF-05280014 (a potential tratuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *British Journal of Cancer* 119;266-273

# Références

## Rituximab

- Buske C et al. An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. *Future Oncol* 2017;13(15s):5-16
- Kim W et al. Phase I/III Pharmacokinetic and Efficacy Study Comparing CT-P10, a Biosimilar Candidate to the Rituximab Reference Product in Patients with Advanced Stage Follicular Lymphoma (AFL). *Blood* 2015;126:5111
- Florez A et al. Clinical pharmacokinetic (PK) and safety (immunogenicity) of Rituximab Biosimilar RXTM83 in combination with chemotherapy CHOP in patients with Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2014;124:5472
- Kaplanov K, et al. Key results of International randomized open-label clinical study of BCD-020 (rituximab biosimilar candidate) in patients with B-cell non-hodgkin's lymphoma. *Blood* 2014;124:5467
- Shim, S. C., et al. (2017). "Efficacy and safety of rituximab biosimilar, CT-P10, after a single switch from innovator rituximabs in patients with rheumatoid arthritis: Results from phase 3 randomized controlled trial over 72 weeks." *Arthritis and Rheumatology*. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP **69**(Supplement 10).

## Bévacizumab

- - Jacobs, I. A., et al. (2016). "Development of PF-06439535, a potential biosimilar to bevacizumab." *Annals of Oncology* 27 (Supplement 9): ix138.
- Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament Mvasi, Amgen, Santé Canada, date d'approbation 30 avril 2018