



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments



Biosimilaires en oncologie: un défi à notre portée

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

- J'ai reçu des honoraires de l'APES
- Je n'ai aucun autres conflits d'intérêts en lien avec cette présentation

Déclarations des conflits d'intérêts - Ghislain Bérard

- J'ai reçu des honoraires de l'APES
- Je n'ai aucun autres conflits d'intérêts en lien avec cette présentation

Objectifs de la présentation

- Connaître les différences au niveau de la réglementation et des preuves nécessaires pour la mise en marché des médicaments biosimilaires
- Interpréter les dernières données cliniques sur les biosimilaires en oncologie
 - Filgrastim
 - Trastuzumab
 - Bévacizumab
 - Rituximab
- Discuter des défis et des opportunités qu'offrent les biosimilaires en oncologie

Rappel

Qu'est-ce qu'un biosimilaire*?

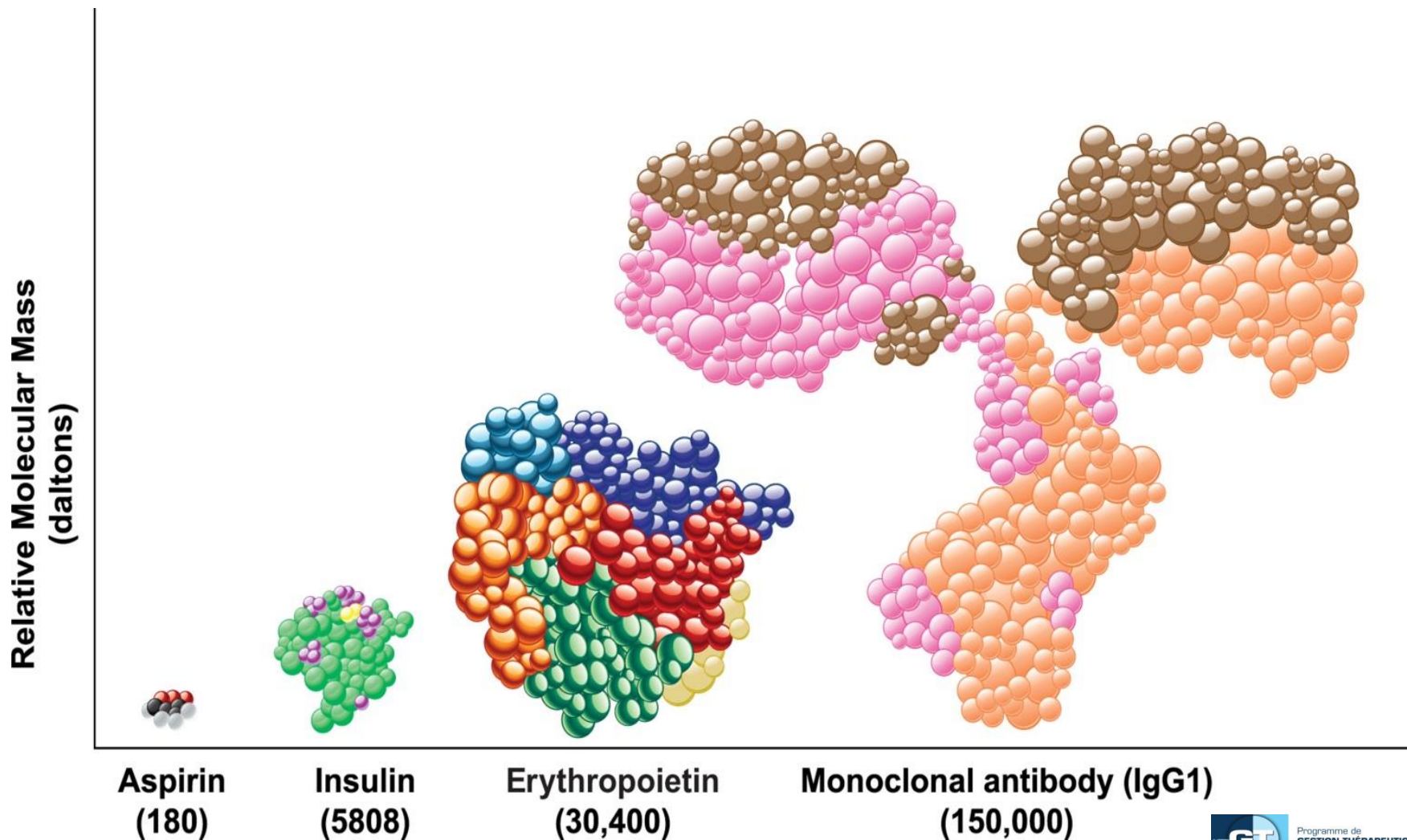
*Anciennement :

« Produit biologique ultérieur » ou « PBU »

Qu'est ce qu'un biosimilaire (1)

- Médicaments biologiques
 - Produits à partir d'organismes vivants
 - Mode de fabrication complexe → coûts élevés
 - Utilisés depuis quelques dizaines d'années
 - Insulines
 - Hormones de croissance
 - Vaccins
 - Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)
 - Facteurs de croissances des granulocytes (G-CSF)
 - Anticorps monoclonaux (moAbs)

Pourquoi «biosimilaire» et non «générique»?



Pourquoi «biosimilaire» et non «générique»?

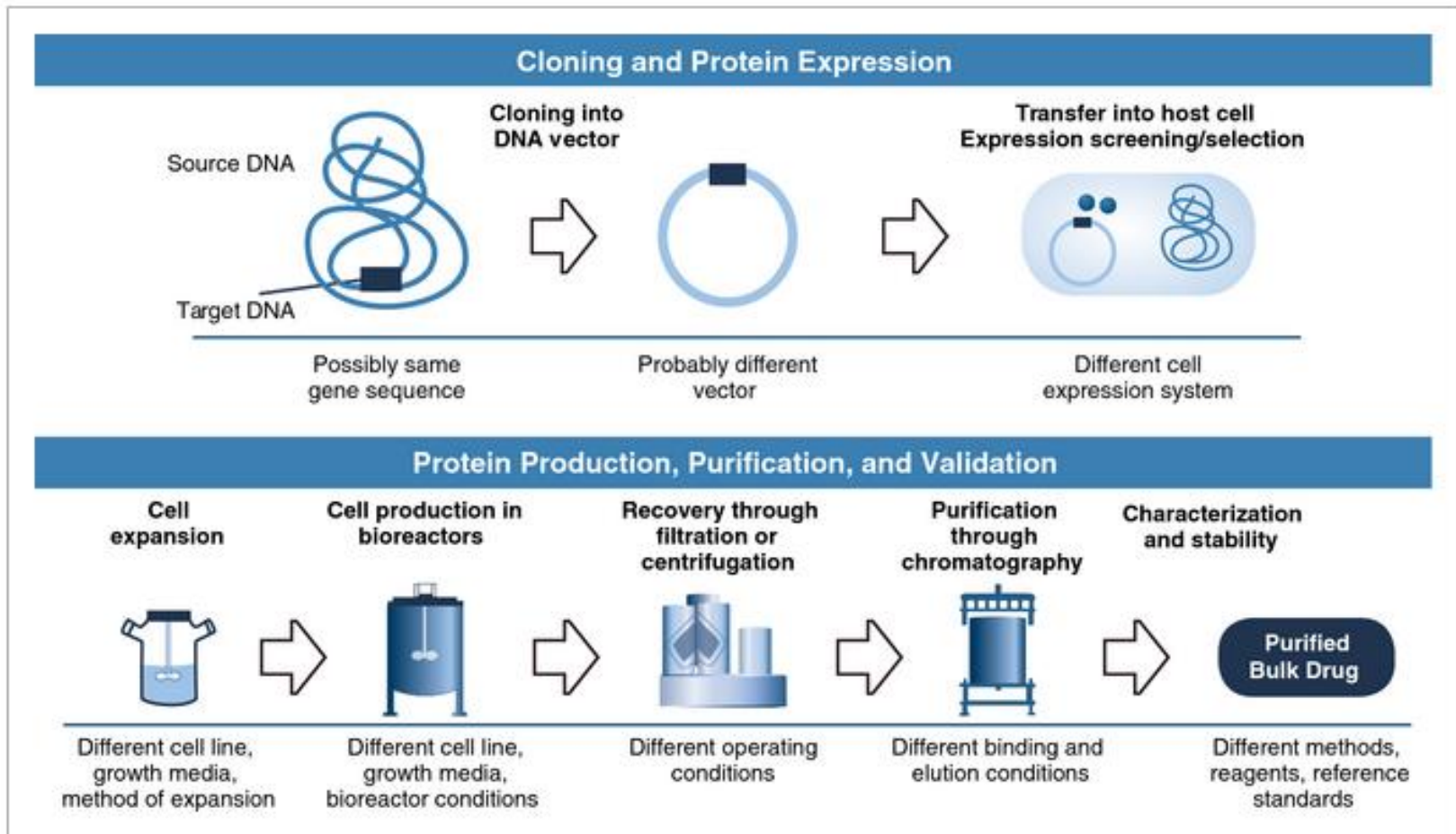
Tableau 1 : Principales différences entre les génériques et les biosimilaires		
	Générique	Biosimilaire
Différences structurales		
Taille	Petite Quelques dizaines ou centaines de daltons	Grande Plusieurs milliers de daltons
Structure	Simple Caractérisation complète	Complexe Caractérisation complète impossible
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.

Pourquoi «biosimilaire» et non «générique»?

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	Systematique
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

Processus de fabrication complexe



Référence: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.258/full>

Processus de fabrication complexe

- Variabilité intrinsèque des organismes vivants
 - Cultures cellulaires
 - Bactéries
 - Levures
- Phase de maturation sensible à la chaleur et pression
 - Glycosylation
 - Phosphatation
- Peuvent amener différence dans structure chimique et activité biologique
- Même pour les PBR, il peut y avoir des différences (souvent mineures) d'un lot à l'autre

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 Soulières¹, Jose Luis Aguilar², Eric Chen³, Krzysztof Misiukiewicz⁴, Scott Ernst⁵, Hyun Jung Lee⁶, Katherine Bryant⁶, Shuang He⁶, Coleman K. Obasaju⁶, Shao-Chun Chang⁶, Steve Chin⁶ and Douglas Adkins^{7*}

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

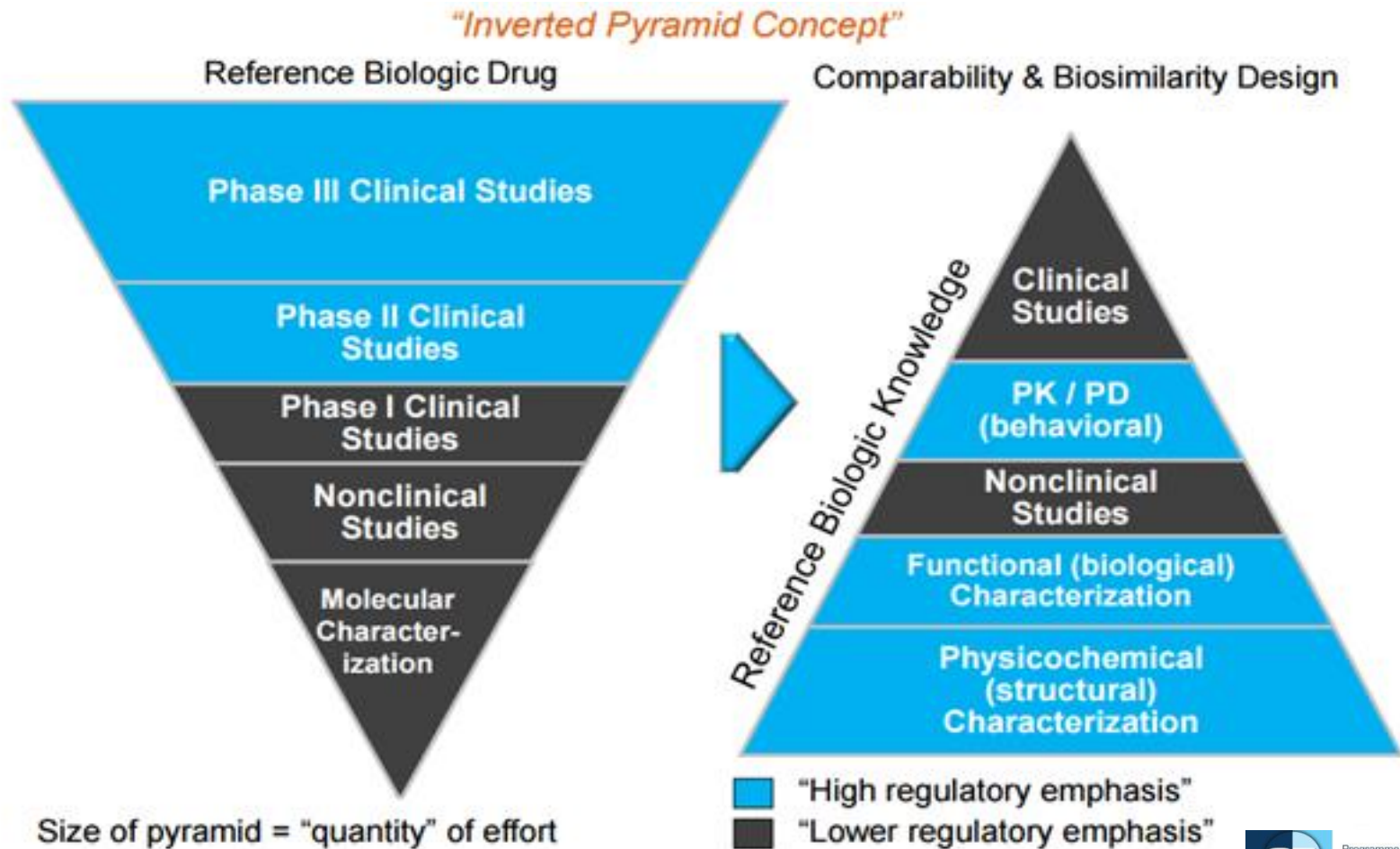
Table 4 Summary of adverse events that significantly differed in incidence between arms by maximum CTCAE grade

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

Comparaison des preuves nécessaires lors du développement et mise en marché des PBR par rapport aux biosimilaires



Comparaison des preuves nécessaires lors du développement et mise en marché des génériques par rapport aux biosimilaires

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 immuno-chimiques), 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.

Les biosimilaires en oncologie

Les biosimilaires en oncologie

En octobre 2017:

- Environ 150 études différentes sur biosimilaires en oncologie
- Mots clés: « cancer » et « biosimilaire » sur le site clinicaltrials.gov

- Traitements de support:
 - Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)
 - Facteurs de croissances des granulocytes (G-CSF)
 - **Filgrastim (Neupogen)**
 - Peg-Filgrastim (Neulasta)
- Traitements du cancer:
 - Anticorps monoclonaux (moAbs)
 - **Trastuzumab**
 - **Rituximab**
 - **Bévacizumab**
 - Cétuximab

Traitements de support

- Biosimilaires approuvés en Europe (fév 2017)
 - 24 biosimilaires actuellement sur le marché
 - 5 Agents stimulant l'érythropoïèse (depuis 2007)
 - 7 G-CSF (filgrastim) (entre 2008 et 2014)
 - Environ 30 de plus d'ici 2020
- Biosimilaires approuvés aux États-Unis (déc 2017)
 - 5 biosimilaires approuvés depuis 2015
 - 1 G-CSF (filgrastim) (Zarxio^{md}) (mars 2015)
- Biosimilaires approuvés au Canada (fév 2017)
 - 6 biosimilaires approuvés depuis 2009
 - 1 G-CSF (filgrastim) (Grastofil^{md}) (déc 2015)

Filgrastim

Produit de référence (PBR)	Biosimilaire
Neupogen (Filgrastim)	<p><u>PBR:</u> -FDA 1992 -Santé Canada 1993</p> <p><u>Approbation biosimilaires:</u> <u>FDA:</u> Zarxio (Mars 2015) (Granix août 2012*) <u>Santé Canada:</u> Grastofil (décembre 2015) <u>AEM:</u> Grastofil (Octobre 2013) Accofil (septembre 2014) Nivestim (Juin 2010) Zarzio (Février 2009) Filgrastim Hexal (Février 2009) Ratiograstim (Septembre 2008) Tevagrastim (Septembre 2008)*</p>

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 10⁹/L)

Filgrastim: Données cliniques

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

- 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:
 - 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 = 109 alternance à chaque cycle x 6 cycles)
 - 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

- Avis de refus de l'INESSS 16 décembre 2016
 - Demande NMP en établissements de santé
- Recommandation de l'ACMTS mars 2016
 - Disponible (au 20 avril 2017) en Ontario, Colombie Britannique, Saskatchewan, Alberta
- Arrimage avec pharmacie communautaire (traçabilité et alternance) et assureurs privés
- Seringue préremplie avec latex (idem pour Neupogen)
 - Fiole de neupogen à conserver
- Graduation du corps de la seringue plus précis que les seringues pré-remplies de Neupogen mais ± acceptable pour la clientèle pédiatrique
 - Études de compatibilité en cours
- Dérapage: Prophylaxie primaire et chimiothérapie avec risque de NF < 10 % (AD filgrastim Hiver 2018)

Quelques économies estimées

- Économie annuelle de 85 millions (Euro) pour 17 pays européens en 2011 ($\approx 125,8$ M \$ CAN)
- Région de Londres: réduction des coûts d'achat de 3,3 millions livres sterling (2010) à 2,3 (2011) ($\approx 1,7$ M \$ CAN)
- Région du sud de la Suède: Économie nette de 2 millions euro (≈ 3 M \$ CAN)

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

- Estimé des économies potentielles pour les 5 CHU du Québec si utilisation optimale: AD filgrastim premier tiers 2018 (www.pgtm.ca)

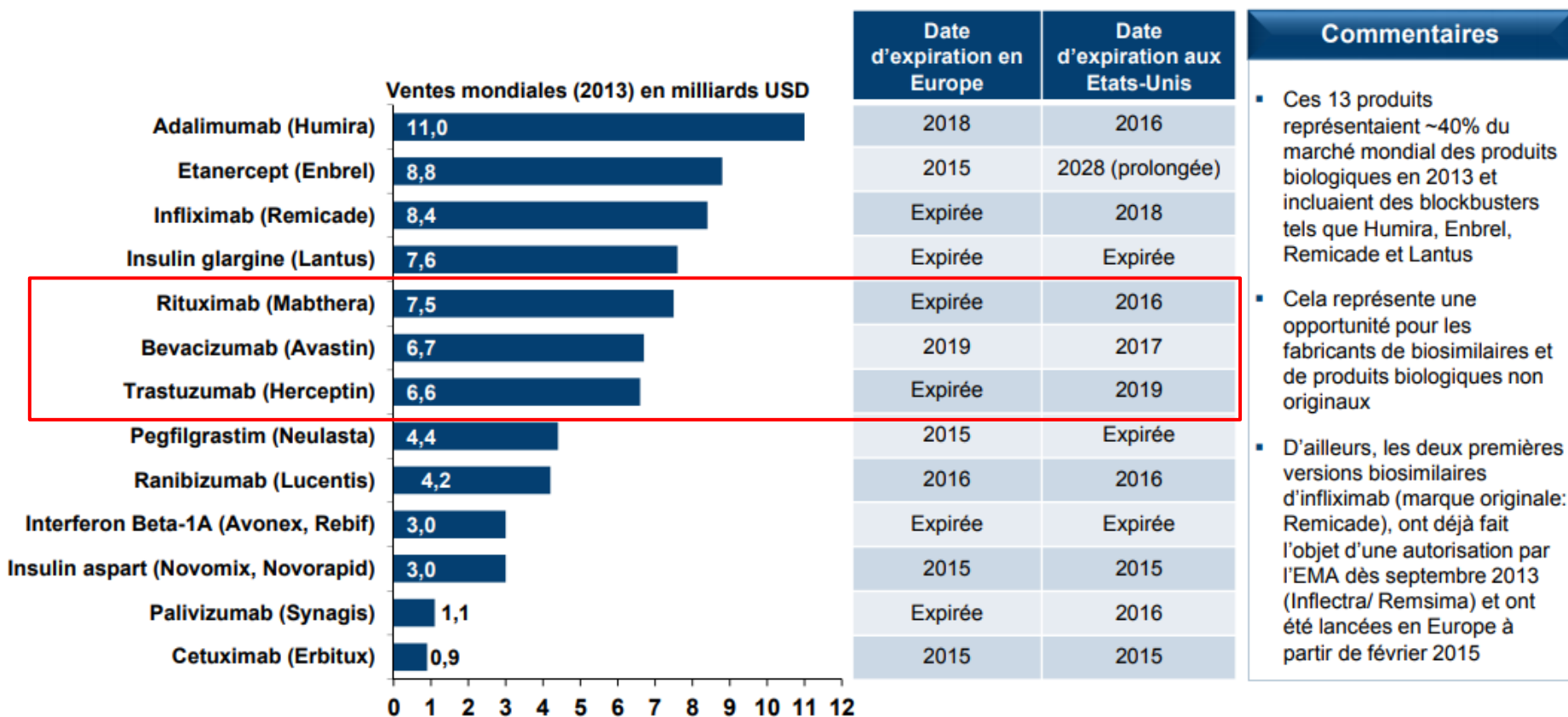
Traitements du cancer

Trastuzumab, Bévacicizumab et Rituximab:

Les données cliniques

Les enjeux

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

Trastuzumab

- Anticorps anti-HER2
- Mondialement: 6,6 milliards \$US en 2015
- Brevet :
 - Expiré depuis juillet 2014 en Europe
 - **Expirera en juin 2019 aux USA**
 - Expirera en 2018 au Canada et au Québec
 - Période prévue de disponibilité du biosimilaire au Canada:
 - Fin 2018

Trastuzumab

Produit de référence (PBR)	Biosimilaire	FDA/AEM: Date approbation PBR / soumission biosimilaire
Herceptin (Trastuzumab)	<p>Myl-14010 (Mylan) (OGIVRI) ABP 980 (Amgen) BCD-022 (Biocad) CT-P6 (Celltrion) PF-05280014 (Pfizer) SB3-G31-BC (Samsung Bioepis / Merck) (ONTRUZANT) DRL_TZ (Dr Reddy's Laboratories)</p> <p>(Inde 1 (2013), Corée 1 (2017))</p>	<p><u>PBR:</u> FDA Septembre 1998 SC Août 1999 AEM Août 2000</p> <p><u>Approbation:</u> AEM: Ontruzant: 19 nov 2017 FDA: Ogivri: 01 déc 2017</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
- 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 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%
ABP 980 Amgen et Allergan	Présenté à ESMO Sept 2017 Poster Néo-adj	Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	725 patients ABP 980 (n=364) Herceptin (n=361)		Obj prim. 47,8% vs 41,8% (RR = 1,14)		14,8% vs 14,1%

1^{er} chiffre = résultat du biosimilaire et 2^e 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 métastatique

Rx	Étude	Phase	Nombre patient	ORR	PFS	OS
MYL-14010 (Hercules) Mylan	Rugo et al. JAMA 2017	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% (RR = 1,09)	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. RR = 0,94	À 52 sem: 56% vs 52%	À 52 sem: 88,8% vs 88,0%

1^{er} chiffre = résultat du biosimilaire et 2^e 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

Trastuzumab: Enjeux

- Patients naïfs vs. > 5, 10 ans de traitement
- Contexte adjuvant vs. Métastatique
- Post-progression métastatique
- Combo à la liste de médicaments Établissement pour un cancer du sein métastatique = Pertuzumab/trastuzumab (à renégocier???)
- Directive ministérielle à venir qui influencera les modalités d'application vs. demandes de NMP pour le PBR ? (par ex.: contexte d'études cliniques, etc...)
- Extrapolation des données en cancer gastrique (À suivre études observationnelles)

Bévacizumab

- Anticorps anti-VEGF
- Mondialement: 6,7 milliards \$US en 2015
- Brevet :
 - Expirera en 2019 en Europe
 - Expirera en 2017 aux USA
 - Expirera en 2019 au Canada et au Québec
 - Période prévue de disponibilité au Canada:
 - 2020-2022

Bévacizumab

Produit de référence (PBR)	Biosimilaire	FDA: Date approbation PBR / soumission biosimilaire
Avastin (Bévacizumab)	ABP 215 (Amgen)Mvasi BCD-021 (Biocad) BI 695502 (Boehringer Ingelheim) PF-06439535 (Pfizer) Bevacirel (Reliance Life sciences)* Cizumab (Hetero)* DRL_BZ (Dr Reddy's Laboratories)* SB8 (Samsung Bioepsis)	PBR: FDA Février 2004 SC Novembre 2005 Approbation: FDA Septembre 2017 (Mvasi)(non-interchangeable) AEM: Opinion positive CHMP Novembre 2017

Bévacizumab: Indications monographie

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

Rx	Phase	Nombre patient	ORR	Objectifs secondaires
ABP-215 (Mvasi*) Bevacizumab-awwb Amgen / Allergan	Phase III randomisé, Mvasi Vs. Avastin	642 patients (CPNPC)	Obj. primaire Ds les marges pré-spécifiées	<ul style="list-style-type: none"> - Différence de risque ORR - Durée de la réponse - PFS <p>Résultats consistents avec l'objectif primaire Innocuité et immunogénicité comparables à Avastin</p>
BCD-021	Phase III double aveugle, randomisé, multicentrique	138 patients (CPNPC) Efficacité: 18 semaines Innocuité: 18 semaines	42,59 vs. 39,29 Anticorps anti-médicament: 1 vs. 1	<p>CR: 1,85 vs. 1,79 PR: 40,74 vs. 37,5 SD: 51,85 vs. 51,79 PD: 5,56 vs. 8,93</p> <p>Résultats de l'innocuité non rapportés</p>

p= NS

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

Bévacizumab: Enjeux

- INESSS: Dérapage possible
- Cancer de l'ovaire sensible aux platines
 - Refus valeur thérapeutique glioblastome multiforme
 - Refus valeur thérapeutique CPNPC
 - Étude de base pour extrapolation ...
 - Cancer du col absent de la monographie canadienne
- Usage pour la dégénérescence maculaire?

Rituximab

- Anticorps anti-CD20
- Mondialement: 7,5 milliards \$US en 2015
- Brevet :
 - Expiré depuis juillet 2014 en Europe
 - Expirera en 2017 aux USA
 - Expirera en 2018 au Canada et au Québec
 - Période prévue de disponibilité au Canada:
 - Fin 2018

Rituximab

Produit de référence (PBR)	Biosimilaire	FDA: Date approbation PBR / soumission biosimilaire
Rituximab (Rituxan)	ABP 798 (Amgen) BCD-020 (Biocad) BI 695500 (Boehringer Ingelheim) CT-P10 (Celltrion) (Truxima, Ritemvia, rituzena, blitzima) GP2013 (Sandoz) (Rixathon/Riximyo) MabionCD20 (Mabion) PF-05280586 (Pfizer) MK-8808 (Merck) RTXM83 (mAbxience) SAIT101 (Archigen Biotech Ltd) (Inde: 5 depuis 2013)	<u>PBR:</u> FDA: novembre 1997 SC: mars 2000 AEM: juin 1998 <u>Soumission:</u> FDA: juin 2017 (?) (Celltrion) + 1 autre en sept 2017 <u>Approbation:</u> <u>AEM:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Blitzima (13JUL2017) • Ritemvia (13JUL2017) • Rituzena* (13JUL2017) • Rixathon (15JUN2017) • Riximyo (15JUN2017) • Truxima (17FEV2017) * Anciennement Tuxella

Rituximab: Indications monographie

- Indications hématologiques:
 - Lymphome non hodgkinien (LNH)
 - Folliculaire/faible grade, réfractaire/récidivant
 - Diffus à grandes cellules B (LDGCB) (+CHOP)
 - Folliculaire non traité stade III/IV (+CVP)
 - Traitement d'entretien LNH folliculaire ayant répondu au traitement d'induction (CHOP ou CHOP + rituximab)
 - Traitement d'entretien monothérapie LNH folliculaire avancé, non traité, charge tumorale forte avec réponse au traitement d'induction (+ CHOP/CVP + rituximab)
 - Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Indications non-hématologiques:
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR)
 - Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

Biosimilaires rituximab AEM: Indications par molécule

	LNH		LLC	Maladies inflammatoires	
	LF	LDGCB		PR	GPA/PAM
Riximyo (Sandoz/Novartis)	✓	✓		✓	✓
Rixathon (Sandoz/Novartis)	✓	✓	✓	✓	✓
Truxima (Celltrion)	✓	✓	✓	✓	✓
Rituzena (Celltrion)	✓	✓	✓	✓	✓
Ritemvia (Celltrion)	✓	✓		✓	✓
Blitzima (Celltrion)	✓	✓	✓	✓	✓

AEM – Agence européenne de médecine, GPA – Granulomatose avec polyangéite, LDGCB – Lymphome diffus à grandes cellules B, LF – Lymphome folliculaire, LLC – Leucémie lymphoïde chronique, LNH – Lymphome non hodgkinien, PAM – Polyangéite microscopique, PR – Polyarthrite rhumatoïde,

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 multinationale 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>Effets indésirables: 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) (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	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	

Rituximab: Enjeux

- Extrapolation d'une population LNH à une autre avec sous type histologique différent
- Visée curative vs. palliative
- Dose et durée de la phase de maintien

Les défis et opportunités

Défis - Nomenclature/Traçabilité

- 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.
- 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.

Défis - Nomenclature

OPQ: Loi sur la substitution

- Compétence provinciale (et non fédérale)
- Aucune lignes directrices/recommandations pour les modalités de substitution des biosimilaires
- Un pharmacien doit exécuter une ordonnance selon sa teneur intégrale mais peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive au 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
 - Grastofil® a la même dénomination commune que Neupogen®

Défis - Substitution et interchangeabilité

- **FDA:** produit démontré biosimilaire ET qui rencontre 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
 - Purple book: Aucun à ce jour...Zarxio à venir?
- **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: **changement unique d'un PBR vers le biosimilaire**

Défis - Substitution et interchangeabilité

- **AEM:**
 - **En France:**
 - article 96 de la loi de financement de la sécurité sociale modifié depuis septembre 2017)
- Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.
- Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire.

Point de vue sur les études d'interchangeabilité pour l'AEM

« Un switch entre des versions comparables de la même substance active approuvées selon la législation européenne ne devrait pas déclencher ou accroître l'immunogénicité »

- Discussion toujours en cours sur le besoin d'avoir des études d'interchangeabilité; aucun détail sur la méthodologie
- Faisabilité et bénéfice de ces études 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

Défis - 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

Régie de
l'assurance maladie



- Liste des médicaments - établissement
- Liste des médicaments - RAMQ

Hôpitaux du Québec

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

Défis - 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**.

Défis - Pharmacovigilance: Une initiative européenne (22NOV2017)

- Eudravigilance data:

Healthcare professionals, patients and the general public

Data elements available	<ul style="list-style-type: none">• A restricted set of data elements for spontaneous reports is available and provided alongside detailed guidance on the nature and interpretation of the data• Includes advice to patients not to change their medication without consulting a healthcare professional
Access tools	<ul style="list-style-type: none">• Publicly accessible European database of suspected adverse drug reaction reports

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WCob01ac0580a69390

Défis - Extrapolation des indications

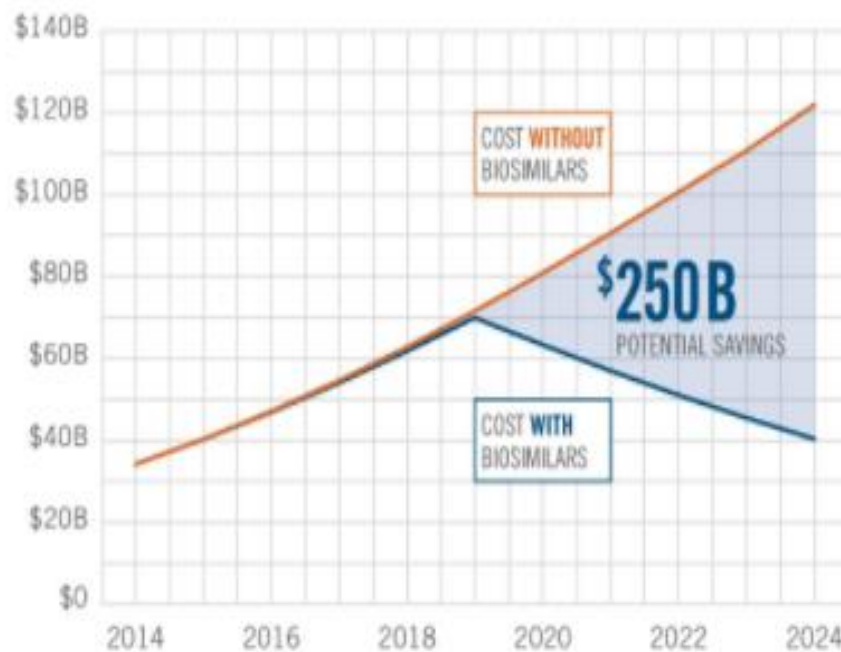
- Critères-clés à respecter:
 - Expérience clinique avec le PBR
 - Mécanisme d'action / cible identique pour chacune des indications
 - Récepteurs cibles impliqués
 - Différences dans les profils d'immunogénicité / innocuité entre les indications thérapeutiques incluant les facteurs
 - reliés au patient : les comorbidités, la co-médication, le statut immunologique
 - Reliés à la maladie: réactions reliées aux cellules cibles (ex.: lyse tumorale)

Défis - Acceptabilité

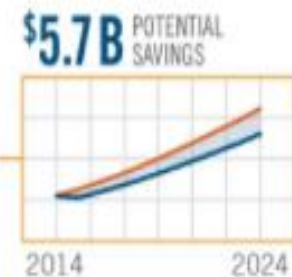
- Étude de Cohen et al. en 2017:
 - 1201 médecins spécialistes (incluant oncologues)
 - 91% ouvert à l'utilisation de biosimilaires
 - 44,8% les croient sûr et approprié chez tous patients
 - 52,7% jugent essentiels des données de « switch »
 - 35,9% les croient moins sûr que leurs PBR
 - 12% à l'aise avec l'extrapolation des indications pour les biosimilaires
- Indications spécifiques des médicaments
 - Pas de reconnaissance des « me too drugs » en oncologie
 - Pas d'équivalence entre médicaments qui ont un même mécanisme d'action (ex: inhibiteurs de l'aromatase, taxanes, anthracyclines)

Opportunités - Pharmacoéconomie

\$250 BILLION COULD BE SAVED IN THE NEXT DECADE IF THESE 11 BIOSIMILARS ARE APPROVED



- Avastin® (bevacizumab)
- Epogen® (epoetin alfa)
- Herceptin® (trastuzumab)
- Humira® (adalimumab)
- Intron A® (interferon alfa-2a)
- Neulasta® (pegfilgrastim)
- Neupogen® (filgrastim)*
- Pegintron® (peginterferon alfa-2b)
- Procrit® (epoetin alfa)
- Remicade® (infliximab)*
- Rituxan® (rituximab)



*Awaiting FDA approval.

Économies potentielles associées aux biosimilaires au Canada

Faible rabais : 25 %
Utilis. Moyenne : 50%
Rabais élevé : 50 %
Utilis. élevée : 85 %

Médicament	Ventes en 2016*	Prévision		Estimation basse	Estimation élevée
		Année 3	Ventes†		
Aigu				Économies de 13 %	Économies de 43 %
Filgrastim	126 M\$	2019	145 M\$	18 M\$	62 M\$
Époétine alfa	99 M\$	2021	75 M\$	10 M\$	32 M\$
Follitropine alfa	14 M\$	2022	20 M\$	3 M\$	8 M\$
Chronique				Économies de 8 %	Économies de 43 %
Infliximab	1 004 M\$	2018	1 210 M\$	91 M\$	514 M\$
Adalimumab	649 M\$	2021	974 M\$	73 M\$	414 M\$
Étanercept	337 M\$	2020	347 M\$	26 M\$	147 M\$
Ranibizumab	337 M\$	2021	337 M\$	25 M\$	143 M\$
Insuline glargine	241 M\$	2019	306 M\$	23 M\$	130 M\$
Rituximab	241 M\$	2021	286 M\$	21 M\$	122 M\$
Trastuzumab	180 M\$	2021	202 M\$	15 M\$	86 M\$
Bévacizumab	104 M\$	2022	110 M\$	8 M\$	47 M\$
Omalizumab	106 M\$	2021	184 M\$	14 M\$	78 M\$
Natalizumab	50 M\$	2022	62 M\$	5 M\$	27 M\$

*Pour le produit de marque.

† En supposant qu'aucun biosimilaire n'est disponible..

Faible rabais : 25%
Utilis. moyenne : 30%
Rabais élevé : 50 %
Utilis. élevée : 85 %

Source : Affiche du CEPMB : *Économies potentielles associées aux biosimilaires au Canada, 2016*

Source des données : Base de données MIDAS^{MC}, IMS AG. Tous droits réservés.

0,33 G\$

1,8 G\$

Opportunités - Nouveaux traitements

- Si rapport coûts-bénéfices des tx s'améliore → peut-être que plus de patients vont pouvoir en bénéficier
 - Ex: Bévacizumab – Cancer de l'ovaire sensible aux platines
- Si perte de marché causée par arrivée des biosimilaires → « Forcer » les compagnies de médicaments novateurs à innover / produire de nouveaux médicaments
 - Ex: Obinutuzumab pour remplacer le rituximab (LNH, LLC)
- Avec économies générées par l'utilisation des biosimilaires → Permettre à d'autres patients de pouvoir bénéficier de nouveaux traitements

Conclusion

Conclusion

- Biosimilaire ≠ médicament générique
- Plusieurs brevets viennent à échéance d'ici 5 ans
- 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
 - Santé Canada / INESSS / RAMQ / OPQ

Modèle d'intervention clinique (MIC) du PGTM (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)

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
- Disponibilité de l'évaluation de l'INESSS vs. durée des négociations APP et le patient...
- Au Québec, dose initiale dans un CHU et doses subséquentes CISSS etc...(Achats de groupe)

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
- 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
- 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.

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.