

LES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

Formation accréditée par l'OPQ: #8606

Présenté par

Ghislain Bérard, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacien

8 juillet 2021





MISE EN CONTEXTE

Pressions sur la pérennité du système – une source d'économies non maximisée

Tableau 2.1 Médicaments biosimilaires récemment approuvés au Canada, régimes publics d'assurance-médicaments du SNIUMP*, 2018-2019

Produit biologique de référence		Produit biosimilaire				
Nom commercial (ingrédient médicamenteux)	Coût du médicament en millions de dollars (part)	Nom commercial	Autorisation de mise en marché	Premier remboursement	Réduction de prix [†] par rapport au médicament de référence	Part des ordonnances pour l'ingrédient médicamenteux
Remicade (influximab)	419,9 \$ (4,4 %)	Inflectra	15 janv. 2014	T1-2016	46,8 %	8,9 %
		Renflexis	1 ^{er} déc. 2017	T3-2018	50,1 %	
Lantus (insuline glargine)	148,2 \$ (1,5 %)	Basaglar	1 ^{er} sept. 2015	T3-2017	25,0 %	6,2 %
Neupogen (filgrastim)	6,1 \$ (0,1 %)	Grastofil	7 déc. 2015	T4-2016	25,0 %	92,4 %
Enbrel (étanercept)	145,6 \$ (1,5 %)	Brenzys	31 août 2016	T3-2017	33,7 %	11,9 %
		Erelzi	6 avril 2017	T4-2017	37,2 %	

L'approche en Colombie-Britannique

- **BC Biosimilars Initiative**

- Transfert de patients du biologique d'origine au biosimilaire
- Lancement en mai 2019
 - Phase 1 (27 mai 2019 au 25 novembre 2019) : Arthrite et diabète
 - Phase 2 (5 septembre 2019 au 5 mars 2020) : Maladies inflammatoires de l'intestin
 - Phase rituximab (20 août 2020 au 18 février 2021)
 - Phase adalimumab et étanercept (7 avril 2021 au 6 octobre 2021)
- À moins d'une justification clinique, le biologique d'origine n'est plus remboursé par le régime public après la date de fin d'une phase.

L'approche en Alberta

- **Alberta biosimilars initiative**
 - Similaire à la politique en Colombie-Britannique
 - Les patients doivent passer au biosimilaire avant une date limite s'ils veulent conserver leur remboursement auprès du plan provincial
 - Remicade, Enbrel (sauf psoriasis en plaques et arthrite juvénile), Lantus, Neupogen, Neulasta, Copaxone et Rituxan (arthrite rhumatoïde) : date limite 15 janvier 2021
 - Rituxan pour autres indications : date limite 1^{er} mars 2021
 - Enbrel (psoriasis en plaques) : date limite 1^{er} mai 2021
 - Adalimumab : date limite 1^{er} mai 2022

L'approche au Nouveau-Brunswick

- **Biosimilars initiative**

- Troisième province canadienne à mettre en place une politique
- Date de début le 21 avril 2021 et date limite le 30 novembre 2021 pour passer au biosimilaire pour les molécules et indications définies

Drug	Originator (Switch from)	Biosimilar (Switch to)	Indications
Adalimumab	Humira®	Idacio®	Ankylosing Spondylitis
		Amgevita™ Hadlima® Hymnoz® Hulo®	Plaque Psoriasis Psoriatic Arthritis Rheumatoid Arthritis Crohn's Disease Ulcerative Colitis Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Hidradenitis Suppurativa Non-infectious Uveitis
Etanercept	Enbrel®	Biencyg®	Ankylosing Spondylitis
		Ereiza®	Plaque Psoriasis Psoriatic Arthritis Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Rheumatoid Arthritis
Infliximab	Remicade®	Inflectra®	Ankylosing Spondylitis
		Renflexis™ Avsola™	Plaque Psoriasis Psoriatic Arthritis Rheumatoid Arthritis Crohn's Disease Ulcerative Colitis
Insulin glargine	Lantus®	Basaglar™	Diabetes
Insulin lispro	Humalog®	Admelog®	Diabetes
Rituximab	Rituxan®	Ruxience™	Rheumatoid Arthritis
		Truxima™ Rouxymo®	Vasculitis Autoimmune Diseases
Glatiramer ¹	Copaxone®	Giatect™	Multiple Sclerosis

Québec

- Le 18 mai 2021, le MSSS a annoncé son intention de favoriser l'adoption des biosimilaires.
- Le 6 juillet, la RAMQ a publié l'Infolettre 109 annonçant les détails des mesures de transition vers les médicaments biosimilaires à compter du 7 juillet 2021.



INTRODUCTION AU WEBINAIRE

Les médicaments biologiques et biosimilaires

13 mai 2021

Ghislain Bérard, B.Pharm., M.Sc.



Déclarations des conflits d'intérêts

Je n'ai aucun conflit d'intérêts en lien avec cette présentation.



Objectif de la présentation

Au terme de cette présentation, vous serez en mesure de :

- Comprendre l'impact de ces agents sur le système de santé et les politiques de transition existantes au Canada
 - Connaître les caractéristiques d'un biosimilaire et ce qui le distingue du médicament biologique de référence
 - Vous situer dans votre rôle de pharmacien lors de la prise en charge d'un patient naïf aux agents biologiques et d'un patient lors de sa transition vers un biosimilaire
 - Mettre en application les connaissances acquises par l'exploration de cas cliniques
-

Plan de la présentation

- **Science derrière les biosimilaires :**
 - Processus de fabrication complexe des médicaments biologiques
 - Différence générique / biosimilaire
 - Immunogénicité
 - **Contexte législatif**
 - Preuves nécessaires pour la mise en marché
 - Extrapolation des données
 - Nomenclature / traçabilité
 - Substitution et interchangeabilité
 - **Le volet pharmacien**
 - **L'effet nocebo**
-



BREF SURVOL DE LA SCIENCE DERRIÈRE LES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Que sont les médicaments biologiques?

- Les médicaments biologiques sont des molécules protéiques complexes issues **d'une cellule ou d'un organisme vivant**.
- Ces cellules vivantes servent à produire exactement la même séquence d'acides aminés qui formera une protéine qui aura à son tour un effet prévisible sur la pathologie du patient
- Les médicaments biologiques contribuent à traiter des maladies et différentes conditions médicales, notamment:



Cancer



Arthrite



Psoriasis



Maladie
Inflammatoire
de l'intestin



Désordre de
croissance



Diabète

Différence entre un « médicament chimique » et un « médicament biologique »

Médicament chimique

- Obtenu par synthèse chimique
- Petite molécule
 - Poids moléculaire de quelques dizaines ou centaines de daltons
- Structure plutôt simple
 - Ex: Acide acétylsalicylique
 - $C_9H_8O_4$
 - 21 atomes
- Peu de chance d'avoir des différences d'un lot à l'autre
- Potentiel immunogène plutôt faible

Médicament biologique

- Obtenu par biosynthèse
- Grosse molécule
 - Poids moléculaire de plusieurs milliers de daltons
- Structure complexe
 - Ex: Adalimumab
 - $C_{6428}H_{9912}N_{1694}O_{1987}S_{46}$
 - 20 067 atomes
- Chance plus grande d'avoir des différences structurelles d'un lot à l'autre
- Potentiel immunogène plus important

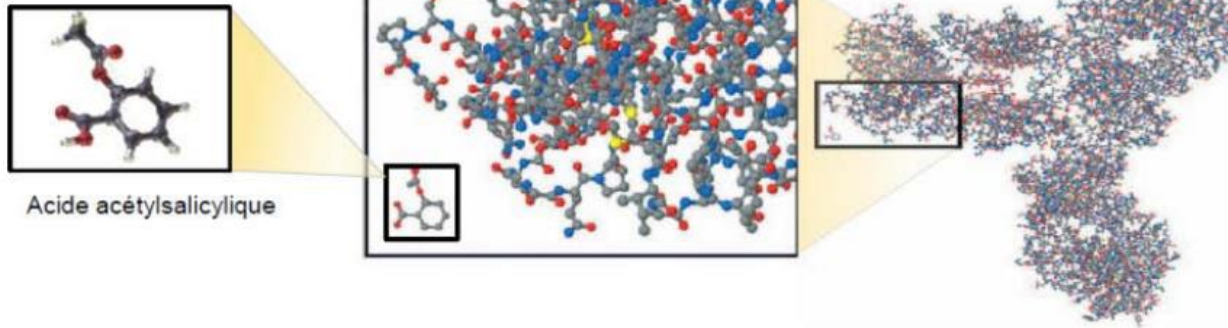
La complexité des médicaments biologiques est telle qu'ils ne peuvent être synthétisés par les méthodes de production conventionnelles

Différence entre un « médicament chimique » et un « médicament biologique »

Dans quelle mesure les médicaments biologiques sont-ils comparables aux médicaments chimiques?

Médicaments chimiques
(petites molécules chimiques)

Agents biologiques
(médicaments à base de protéines)



Exemple

Acide acétylsalicylique²

Insuline⁴

Somatropine⁴

Anticorps monoclonal biologique³

Poids moléculaire : 180 Da

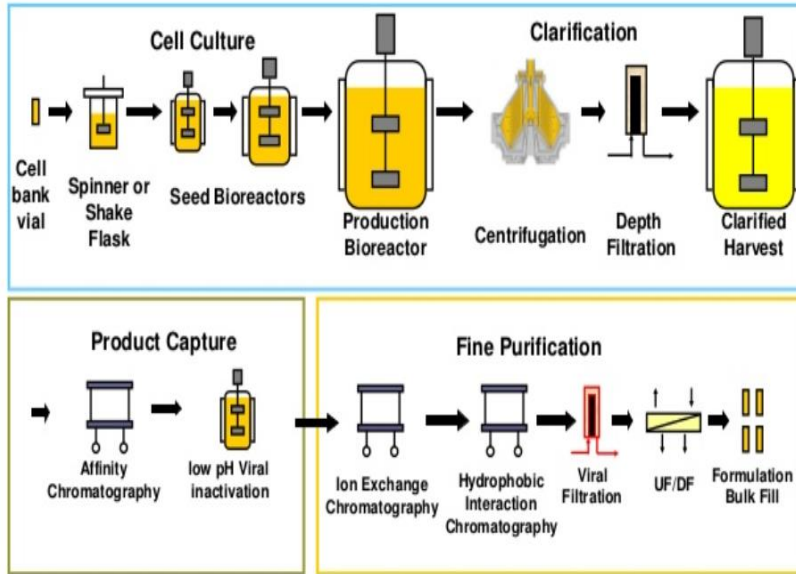
6 000 Da

22 000 Da

Environ 150 000 Da

Comment les médicaments biologiques sont-ils fabriqués? Qu'est-ce que la biosynthèse?

Processus de fabrication – Simple aperçu



1. Des lignées de cellules souches sont mises en culture à partir de banques de cellules dans des bioréacteurs pour accroître le nombre de cellules.
2. Les cellules sont ensuite induites pour produire le produit biologique désiré.
3. Le produit en résultant est purifié et formulé aux fins d'utilisation clinique.

Médicaments biologiques – Variabilité intrinsèque

- Pour l'ensemble des médicaments biologiques, il est difficile de produire à chaque fois exactement la même **molécule**, en particulier lorsque l'on a recours à des **cellules de mammifères**. Il y a toujours une certaine variabilité naturelle entre les molécules produites.
 - Toutefois, d'un lot à un autre, cette variabilité doit respecter un certain seuil réglementaire.
- La variabilité est **normale** et **prévue**.
- Lorsque des modifications sont apportées au processus de fabrication, les produits biologiques en résultant ne sont **pas totalement identiques** à ceux fabriqués préalablement. Ils sont toutefois **hautement similaires**.
 - Les fabricants doivent démontrer aux organismes de réglementation que ces modifications n'ont pas d'incidence néfaste sur l'innocuité ou l'efficacité de leur produit.

Médicaments biologiques :

Ce qu'il faut retenir

- Les médicaments biologiques sont des molécules protéiques complexes issues d'une cellule ou d'un organisme vivant.
- Ces cellules vivantes peuvent produire exactement la même séquence d'acides aminés et donc le même médicament.
- Tous les médicaments biologiques présentent de légères variations d'un lot à l'autre en raison des modifications se produisant dans la phase de maturation des protéines.
- Ces variations ne doivent pas apporter des changements trop importants au niveau clinique.

La variabilité est **normale** et **prévue**.



LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Que sont les médicaments biosimilaires?

- Un médicament biosimilaire est un médicament biologique démontrant une forte similitude avec un médicament biologique qui est actuellement commercialisé (ou médicament biologique de référence).
- Les médicaments qui sont vendus possèdent initialement une période d'exclusivité pendant laquelle la compagnie qui en détient les droits est la seule à pouvoir les commercialiser.
- Les médicaments biosimilaires ne sont pas nécessairement identiques à leur médicament biologique de référence. Ils respectent toutefois les directives et normes d'autorisation de Santé Canada relatives à la pharmacocinétique, à la pharmacodynamie, à l'innocuité et à l'efficacité clinique des médicaments biologiques; leurs caractéristiques sont hautement similaires.¹⁻³
- Une fois approuvé, le biosimilaire doit maintenir sa comparabilité avec le médicament biologique de référence.

1. Canada. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. 2019. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html>

2. Groupe d'experts de l'ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. 2004. Source : https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E_Guideline.pdf

3. Canada. Santé Canada. Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques similaires. 2017. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html>

Différence entre un « générique » et un « biosimilaire »

Générique

- Copie identique à la molécule originale
- Preuves de qualité physico-chimique et de bioéquivalence sont suffisantes pour l'homologation par les agences réglementaires
- Équivalences pharmaceutiques et thérapeutiques sont reconnues sur la base des preuves physico-chimique sans études cliniques
- On peut utiliser les données cliniques et la monographie du médicament original

Biosimilaire

- Chaîne d'acides aminés doit être identique, mais la phase de maturation en protéine peut amener certaines différences
 - Il doit être démontré que ces différences n'ont pas d'incidence sur la qualité et caractéristiques du produit
 - Preuves de biosimilarité (qualité physico-chimique, études non-cliniques et cliniques) tout au long du processus d'homologation sont nécessaires
 - Équivalences pharmaceutiques et thérapeutiques ne sont pas reconnues d'emblée, sur la seule base des preuves de biosimilarité, mais nécessite aussi des preuves cliniques
 - La réponse immunogénique doit être étudiée
 - Médicament non identique, mais hautement similaire
-

Les biosimilaires actuellement disponible par spécialité

- Hémato-oncologie
 - Soins de support:
 - Filgrastim (Neupogen^{MD})
 - PEG-filgrastim (Neulasta^{MD})
 - Traitement:
 - Bévacizumab (Avastin^{MD})
 - Trastuzumab (Herceptin^{MD})
 - Rituximab (Rituxan^{MD})
 - Endocrinologie
 - Insuline
 - Insuline Glargine (Lantus^{MD})
 - Insuline Lispro (Humalog^{MD})
 - Insuline Aspart (Novorapid^{MD})
 - Somatotropine (Genotropin^{MD})
 - Gastro-entérologie et rhumatologie
 - Infliximab (Remicade^{MD})
 - Adalimumab (Humira^{MD})
 - Etanercept (Enbrel^{MD})
 - Autre
 - Enoxaparine (Lovenox^{MD})
 - Tériparatide (Forteo^{MD})
-

Médicaments biosimilaires :

Ce qu'il faut retenir

- Médicament non identique, mais hautement similaire médicament biologique qu'il copie
- Preuves de biosimilarité (qualité physico-chimique, études non-cliniques et cliniques) sont effectuées tout au long du processus de mise en marché et en continu suite à leur approbation
- Depuis plus de 10 ans, l'Europe a commercialisé plusieurs médicaments biosimilaires.
 - En date de mars 2021, plus de 77 médicaments biosimilaires ont été approuvés.
 - Ce qui représente près de 700 millions de patients-jours
- En avril 2021, au Canada, ce sont 36 médicaments qui ont été approuvés pour 14 médicaments de référence

Une fois approuvé, le biosimilaire doit maintenir sa comparabilité avec le médicament biologique de référence.

Biosimilars are products that are similar to original biologics, but unlike generic drugs, it is impossible to replicate the large, complex molecular structures of the original biologic. Learn more: [Inkd.in/eks-PNm](https://www.linkedin.com/company/biosimilars-working-group/)

[#Biosimilars](#) [#Biologics](#) [#BiosimilarOptions](#)
[#CdnPoli](#)



10:52 AM - 8 Jan 2019



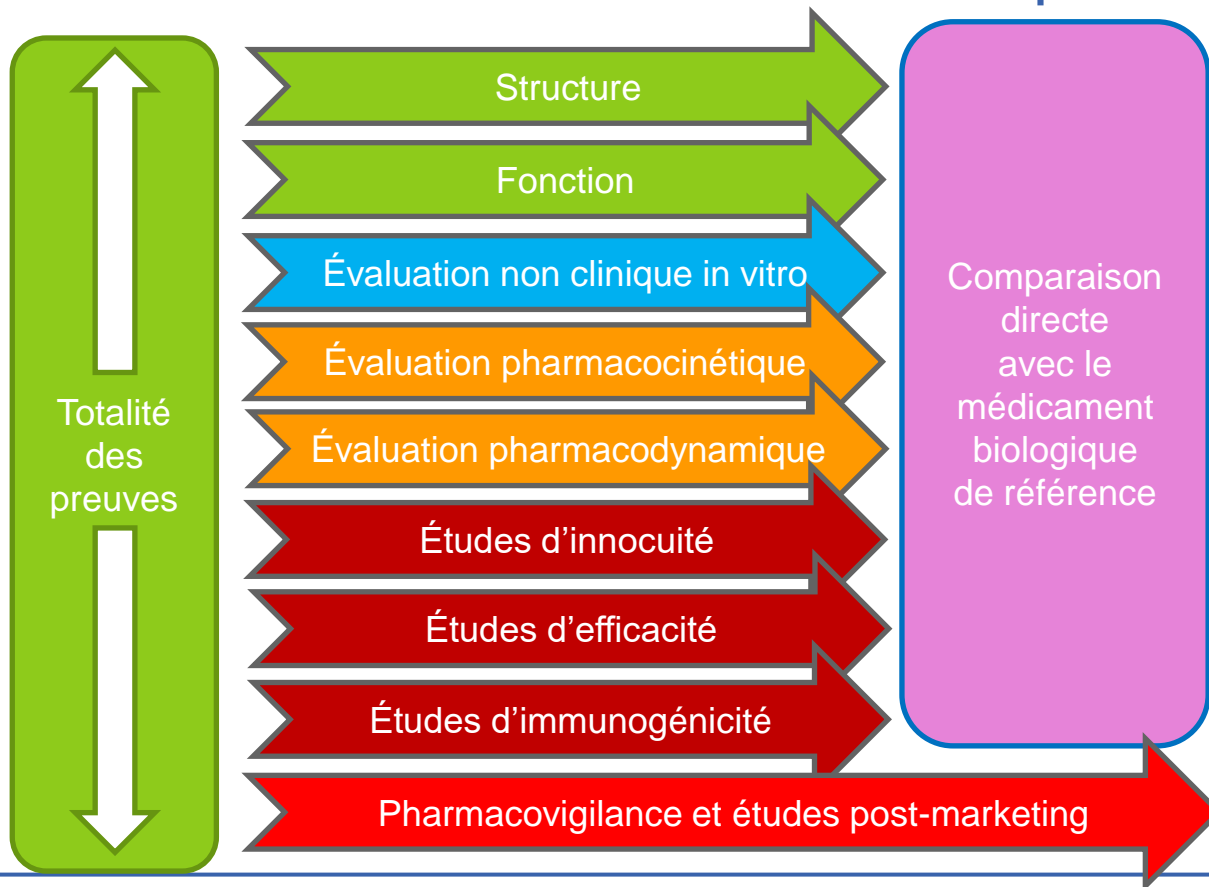
LE PROCESSUS D'APPROBATION DES BIOSIMILAIRES

SANTÉ CANADA

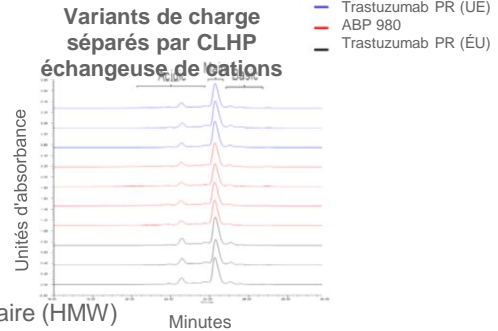
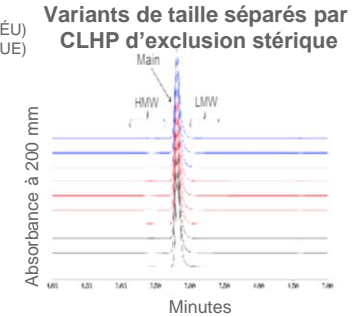
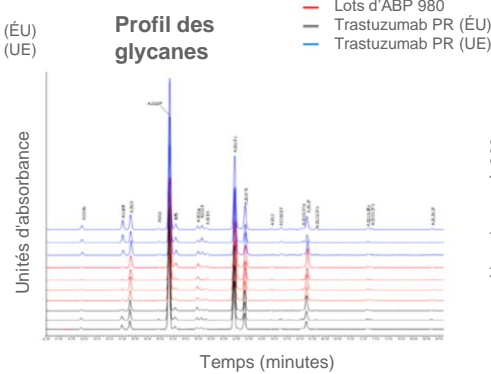
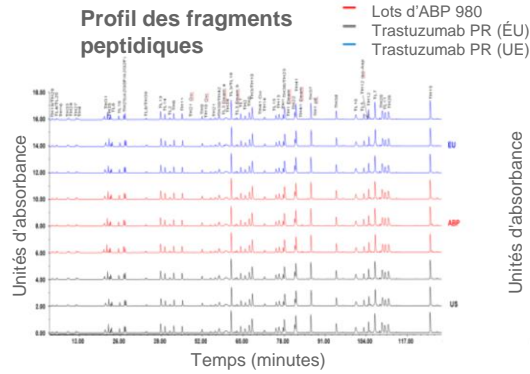
Approbation des médicaments biosimilaires

- Santé Canada, l'Agence européenne des médicaments et la Food and Drug Administration (USA) utilisent tous les mêmes normes internationales pour évaluer la similarité.
 - L'approbation se fait en se basant sur la totalité des preuves.
-

Approbation basée sur la « totalité des preuves »



Exemple d'évaluation de qualité des biosimilaires - Trastuzumab (Amgen ABP 980)

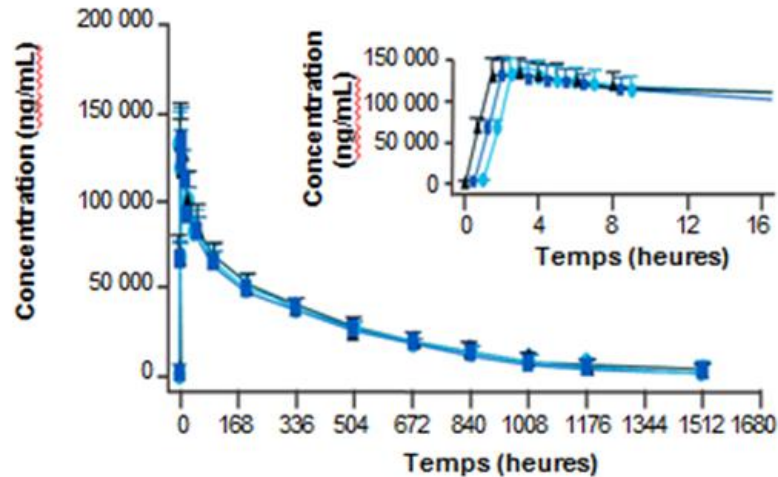


- Plus de 120 attributs évalués
- Structure protéique
- Profil des glycanes
- Substances et impuretés

Main = Pic principal
HMW = Haute masse moléculaire (HMW)
LMW = Faible masse moléculaire (LMW)
Acidic = Acide
Basic = Basique

Exemple d'évaluation pharmacocinétique - trastuzumab (Amgen ABP 980)

Courbes* de la concentration sérique moyenne en fonction du temps du ABP 980, du trastuzumab PR (ÉU) et du trastuzumab PR (UE)



▲ ABP 980 (n = 50) ■ Trastuzumab PR (ÉU) (n = 52) ● Trastuzumab PR (UE) (n = 55)

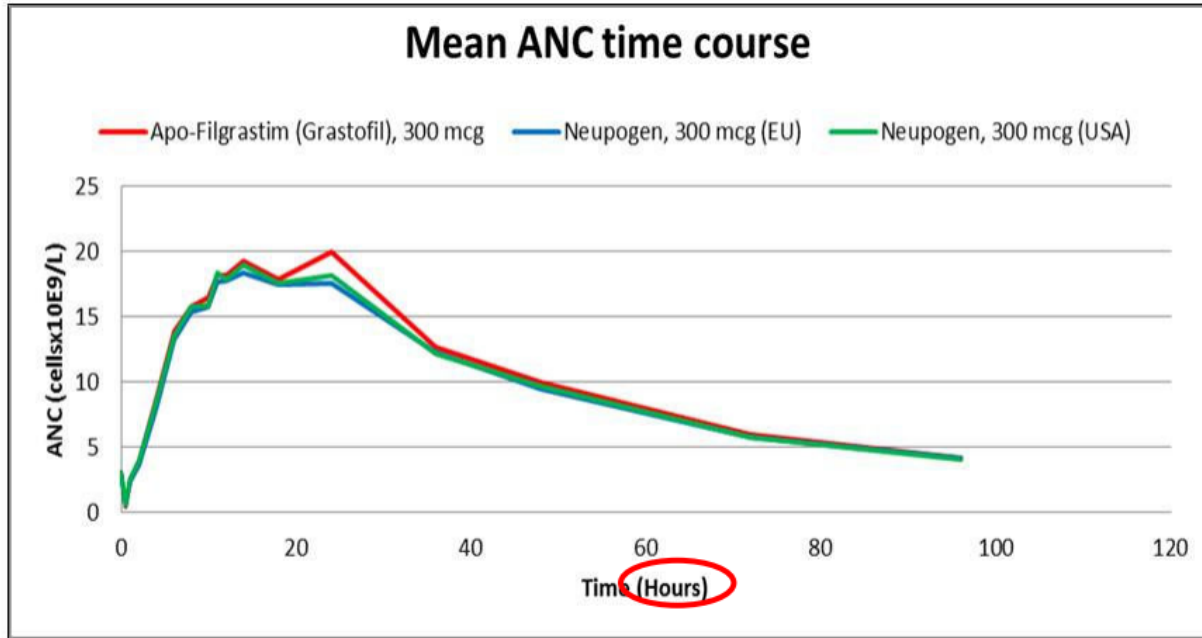
Exemple d'évaluation pharmacocinétique - trastuzumab (Amgen ABP 980)

**Analyse statistique : ratio des moyennes
géométriques obtenu par la méthode
des moindres carrés ajustés (IC à 90 %)**

Paramètre pharmacocinétique	ABP 980 vs trastuzumab PR (EU)	ABP 980 vs trastuzumab PR (UE)	Trastuzumab PR (EU) vs trastuzumab PR (UE)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1,04 (0,99, 1,08)	0,99 (0,95, 1,03)	0,96 (0,92, 1,00)
ASC_{inf} ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)	1,06 (1,00, 1,12)	1,00 (0,95, 1,06)	0,95 (0,90, 1,01)
$ASC_{dern.}$ ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)	1,05 (1,00, 1,11)	1,00 (0,95, 1,06)	0,95 (0,90, 1,01)

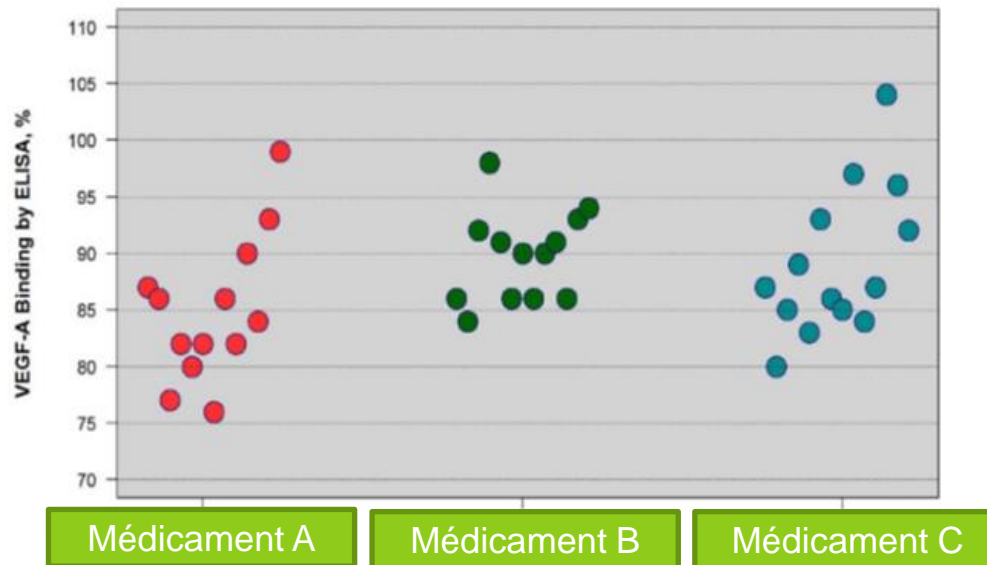
Exemple d'évaluation pharmacodynamique : Évaluation du taux de neutrophiles post-filgrastim

3-Arm Bridging Study
300 mcg S.C. **Single Dose**



Exemple d'évaluation pharmacodynamique : Évaluation de la liaison du bévaccizumab au récepteur VEGF

Diagrammes de la liaison au VEGF-A par la méthode ELISA pour l'Avastin (bévacizumab homologué aux É.-U.), l'ABP215 (un biosimilaire du bévaccizumab), et le bévaccizumab (approuvé par l'Union européenne (UE))



ELISA – Essai immuno-enzymatique (de l'anglais enzyme-linked immunosorbent assay)

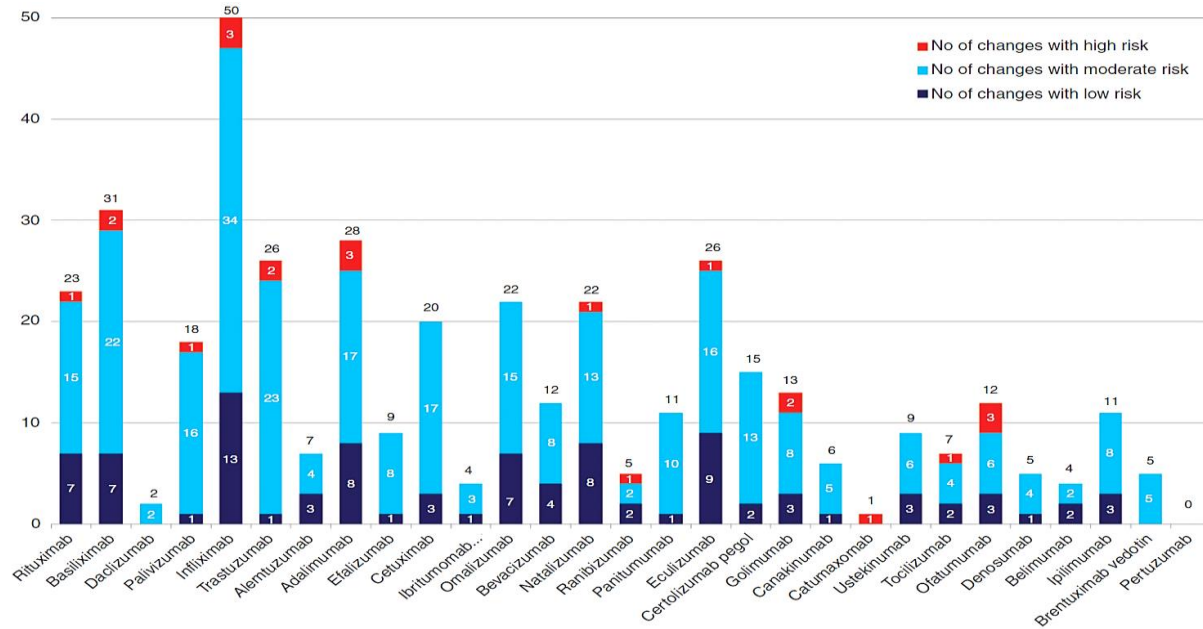
Étude clinique – Exemple du trastuzumab

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

Médicaments biologiques – Modification après homologation



Vezer B, Buzas Z, Sebeztá M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Mai 2016;32(5): 829-34. Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808864>

Un mot sur l'immunogénicité

- Le développement d'anticorps anti-médicament (ACAM)
 - Le système immunitaire humain a reconnu le médicament biologique comme étranger.
 - Le système immunitaire dispose d'anticorps circulants qui peuvent se lier au médicament biologique.
- La fabrication d'ACAM neutralisants
 - Les anticorps circulants neutralisent l'activité du médicament biologique.
 - Ils peuvent réduire son efficacité.
 - Ils peuvent avoir une incidence sur la pharmacocinétique.

L'immunogénicité des biosimilaires est relativement faible, en règle générale, et **très similaire** entre les médicaments biologiques de référence et biosimilaires dans les études.

Comparer les biosimilaires aux médicaments biologiques revient-il à comparer des pommes et des oranges?

- Pour faire une analogie, il s'agirait plutôt de comparer les pommes McIntosh du verger A avec les pommes McIntosh du verger B.
 - Bien qu'étant « produites » dans deux sites distincts, vous ne seriez pas capables de différencier les pommes sans que l'on vous dise d'où elles proviennent!
 - Il existe une variabilité inhérente à la production de ces pommes qui donne lieu à une différence de taille, de poids, etc.



Extrapolation des indications

Santé Canada est responsable de l'approbation des médicaments :

- Approuve les indications qui peuvent être inscrites dans la monographie officielle d'un produit.
 - Pour les médicaments novateurs, il s'agit d'indications pour lesquelles la compagnie pharmaceutique a mené des études cliniques et a déposé une demande d'approbation auprès de Santé Canada.
-
- Pour les biosimilaires, contrairement au médicament biologique de référence, il n'est pas nécessaire de réaliser des essais cliniques aux fins d'approbation dans **chacune** des indications, souvent une seule étude clinique dans une population sensible est suffisante.
 - Un biosimilaire peut être approuvé pour l'ensemble ou pour certaines indications du médicament de référence biologique d'après les essais cliniques antérieurs.
 - Pour obtenir une autorisation pour chaque indication, une justification scientifique est suffisante.
 - Il s'agit d'une décision réglementaire qui est prise au cas par cas.
-

Extrapolation des indications

- Le terme « extrapolation » était auparavant utilisé pour désigner l'autorisation d'un médicament biosimilaire pour des indications qui n'avaient pas fait l'objet d'études cliniques.¹
- Santé Canada utilise désormais le terme « autorisation des indications » lorsque l'organisme évoque un scénario dans le cadre duquel :
 - un promoteur de médicament biosimilaire peut demander à obtenir une autorisation pour toutes les indications détenues par le médicament biologique autorisé au Canada auquel il fait référence.²

Par exemple, un essai clinique n'a pas été mené pour le biosimilaire du bévacizumab chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) puisque les données tirées des essais sur le CPNPC ont été extrapolées et utilisées pour l'approbation du médicament dans le traitement du CCRm.

Le type d'essai clinique dépend du type de médicament biologique.

1. Canada. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. 2019. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html>

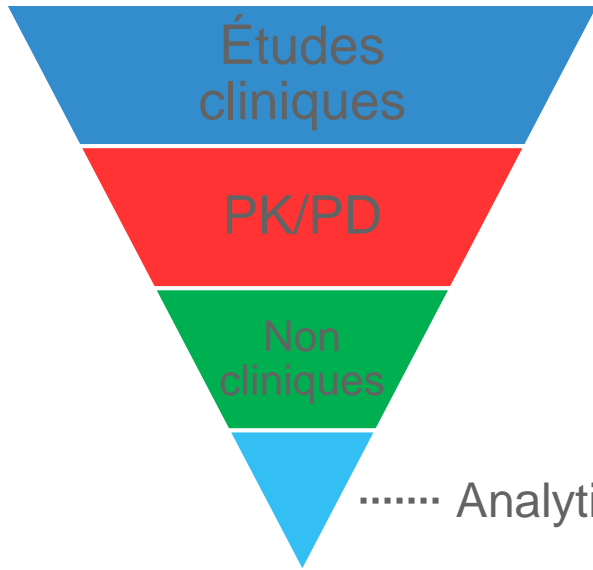
2. Canada. Santé Canada. Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques similaires. 2017.

Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html>

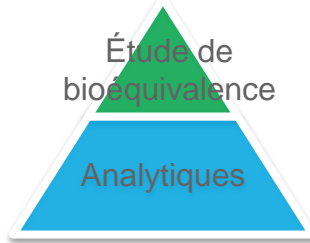
Processus d'approbation réglementaire

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

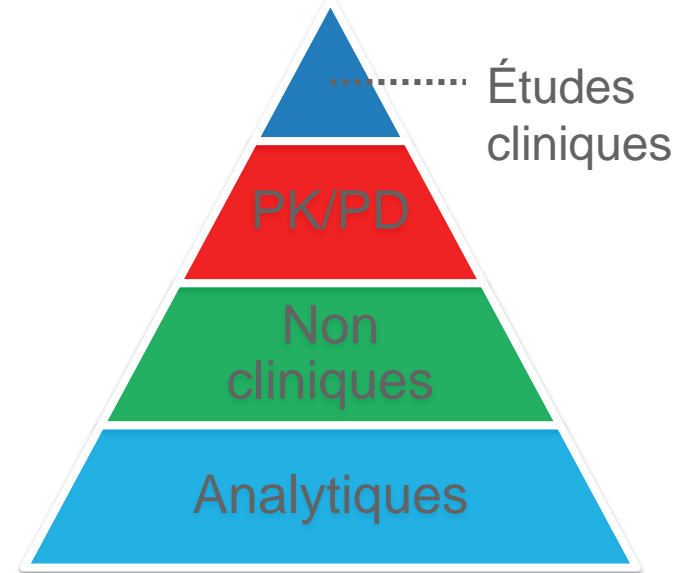
Médicament biologique de référence



Médicament générique



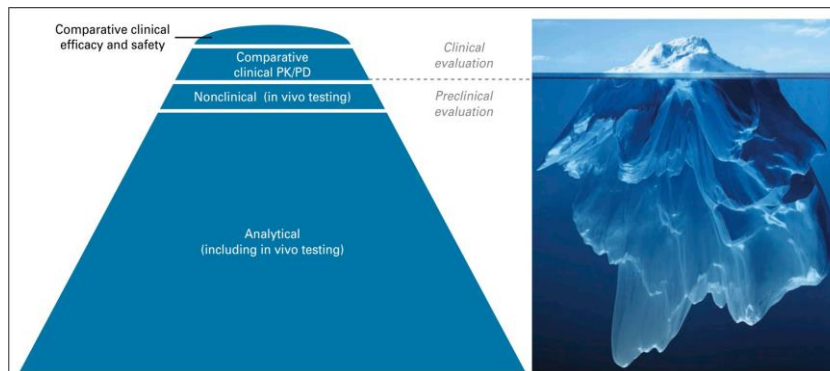
Médicament biosimilaire



Approbation des biosimilaires par Santé Canada: Évaluation rigoureuse et complète

- Nombre d'heures moyen pour l'analyse par Santé Canada

	Nombre d'évaluation	Nombre d'heure moyen
PBR ¹	65	2448
Biosimilaire ²	16	3110



1- Review of New Drug Submission for new active substances in BGD's Centre for evaluation of radiopharmaceuticals and biothérapie – Avril 2015-Mars 2019

2- Review of New Drug Submission for biosimilars in BGD's Centre for evaluation of radiopharmaceuticals and biothérapie – Avril 2016-Septembre 2019

Processus d'approbation :

Ce qu'il faut retenir

- Santé Canada, l'Agence européenne des médicaments et la Food and Drug Administration (USA) utilisent tous les mêmes normes internationales pour évaluer la similarité.
 - Approbation se fait en se basant sur la totalité des preuves
 - Contrairement au médicament biologique de référence, il n'est pas toujours nécessaire de réaliser des essais cliniques aux fins d'approbation dans chacune des indications pour les biosimilaires.
 - Un biosimilaire peut être approuvé pour l'ensemble ou pour certaines indications du médicament de référence biologique d'après les essais cliniques antérieurs.
 - L'immunogénicité des biosimilaires est relativement faible, en règle générale, et **très similaire** entre les médicaments biologiques de référence et biosimilaires dans les études.
-



LA SUBSTITUTION UNIQUE

Qu'est-ce que la substitution unique

- Il n'existe pas de prise de position par les agences réglementaires ou d'évaluation canadienne ou québécoise sur la substitution et l'interchangeabilité des biosimilaires et des médicaments de référence
 - Au Québec, pour les médicaments « traditionnels », non-biologiques, un pharmacien peut substituer un médicament original pour son générique sans obtenir l'accord de son médecin s'ils ont la même dénomination commune (même nom générique)
 - Par contre, l'interprétation réglementaire actuelle, la substitution d'un médicament biologique de référence par un biosimilaire doit être faite selon une ordonnance médicale après discussion entre le prescripteur et son patient
 - Substitution unique d'un biologique de référence vers son biosimilaire est l'équivalent du « Switch » que l'on retrouve dans les références anglophones
-

Substitution non-médicale : Ce qu'en dise les organismes règlementaires

Santé Canada :

- Les patients et les prestataires de soins de santé peuvent être sûrs que les biosimilaires sont sûrs et efficaces pour les indications autorisées énumérées dans la monographie de produit¹
- Substitution non-médicale: les patients et les fournisseurs de soins de santé peuvent être sûrs que les biosimilaires sont efficaces et sans danger pour chacune de leurs indications autorisées. Aucune différence n'est attendue en termes d'efficacité et d'innocuité suite à un changement d'utilisation de routine entre un biosimilaire et son médicament biologique de référence dans une indication autorisée.²

1 - Health Canada: Biosimilars for Oncology Regulatory Perspective – M. Bettle, CADTH Symposium April 16, 2019;

2 - Health Canada Fact Sheet – Biosimilars (Updated Aug 27, 2019) (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>)

3 - ICMRA statement about confidence in biosimilar products: http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2019-07/ICMRA_statement_about_confidence_in_biosimilar_product_HCP.PDF

Substitution non-médicale : Ce qu'en disent les organismes réglementaires

Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments (ICMRA)³ :

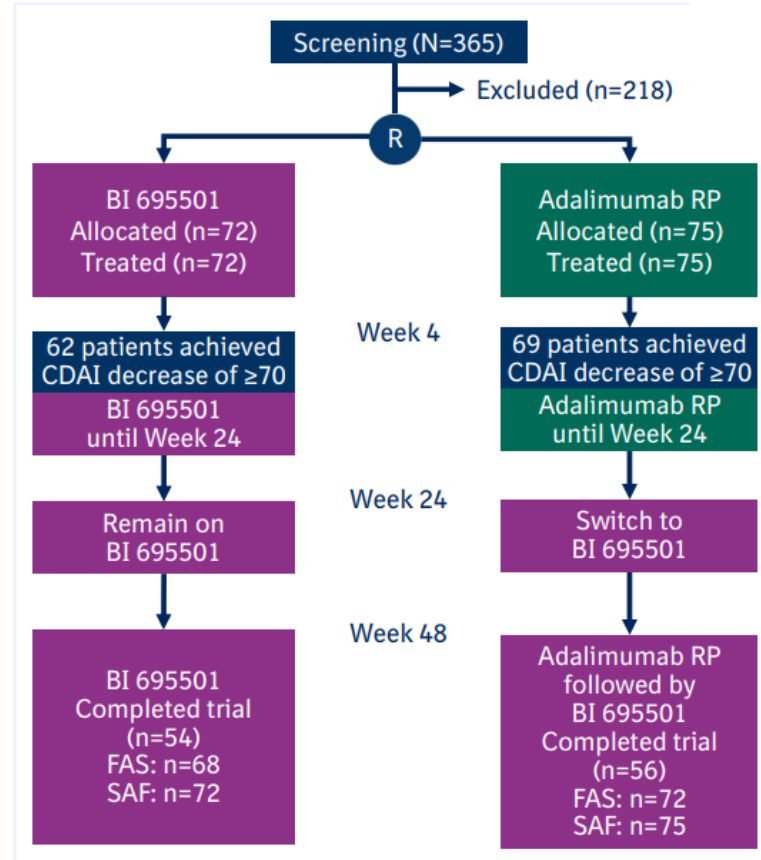
- 29 régulateurs, dont le Canada, les États-Unis, le Royaume-Uni, l'UE et l'Australie
- De nombreuses autorités réglementaires, prestataires de soins de santé et associations de cliniciens acceptent qu'il n'y ait pas de différences cliniquement significatives entre les biosimilaires et les médicaments de référence. En particulier, le passage d'un médicament d'origine à un médicament biosimilaire (c.-à-d. professionnel de la santé transférant un patient sous traitement d'un médicament à un autre) est une pratique clinique acceptée dans de nombreux pays.

1 - Health Canada: Biosimilars for Oncology Regulatory Perspective – M. Bettle, CADTH Symposium April 16, 2019;

2 - Health Canada Fact Sheet – Biosimilars (Updated Aug 27, 2019) (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>)

3 - ICMRA statement about confidence in biosimilar products: http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2019-07/ICMRA_statement_about_confidence_in_biosimilar_product_HCP.PDF

Exemple d'études de substitution unique



Exemple d'études de substitution unique

Résultats : Taux sérique d'adalimumab et anticorps anti-médicament

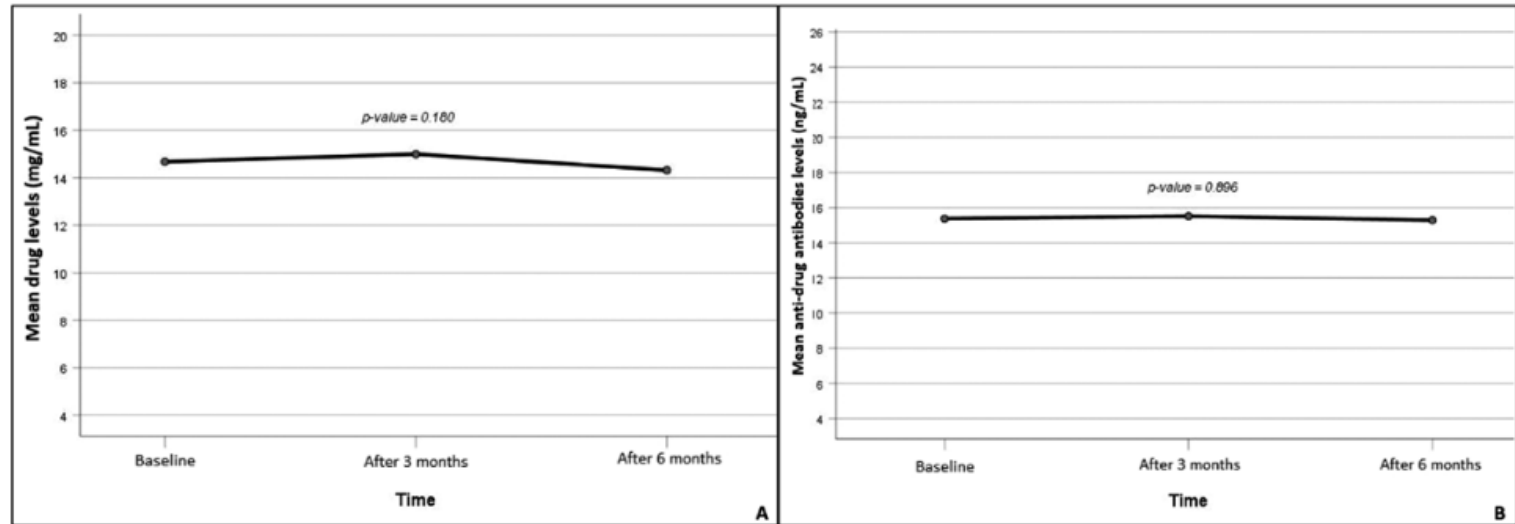


FIGURE 3. Mean ADL (A) and antidrug antibodies (B) at baseline and after 3 and 6 months since switching.

Étude de substitution unique – Conclusions

- Recherche documentaire avec les mots-clés : *biosimilars, switch, gastroenterology, rheumatology*
 - Méta-analyses
 - Revues systématiques
 - Essais cliniques randomisés

 - En anglais et en français publiés depuis 5 dernières années
 - PubMed
 - Embase
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
-

Étude de substitution unique – Conclusions

- La recherche a permis d'identifier 132 publications
 - Les principales conclusions de la grande majorité des études :
 - Médicament biosimilaire apporte une efficacité et bénéfice non inférieur au médicament de référence
 - Effets secondaires et immunogénicité (Taux d'anticorps antimédicament) semblable entre médicament biosimilaire et de référence
-

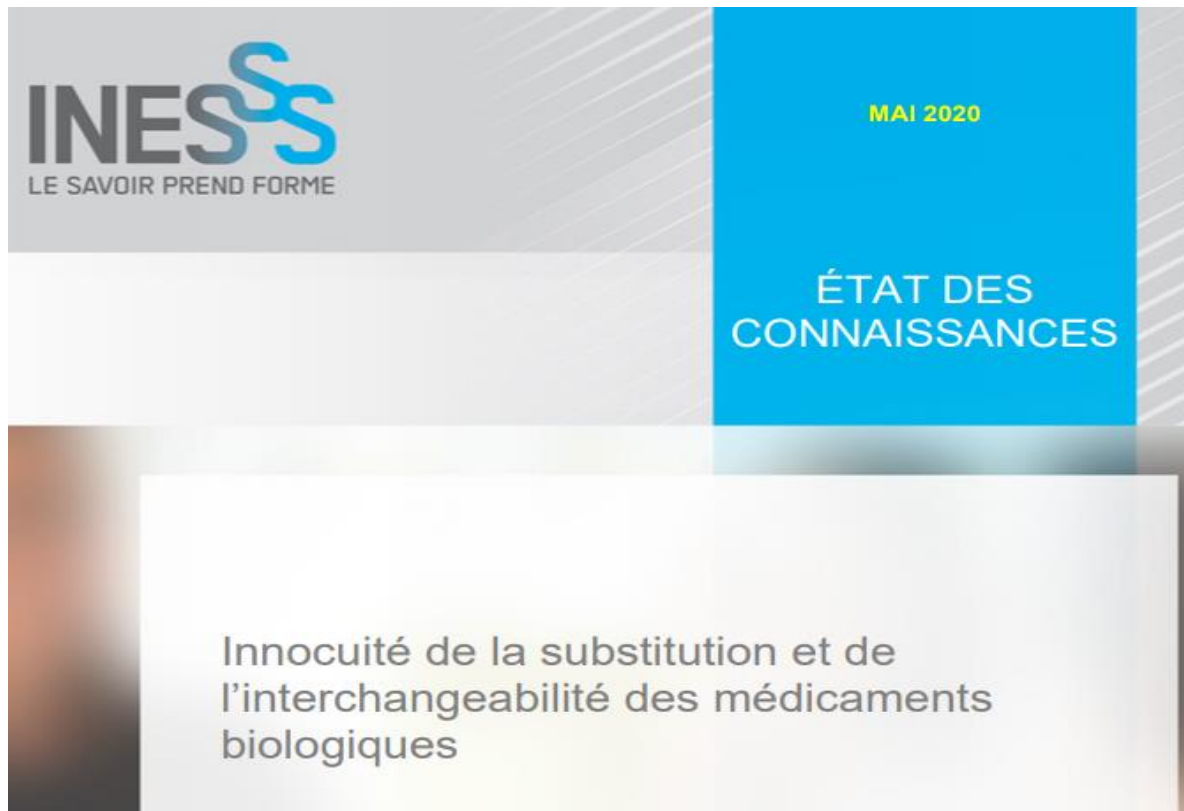
Substitution unique

The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review

- 178 études regroupant environ 21 000 patients
- Plus de 10 médicaments
- La plupart des études substitution unique, seulement 6 études avec changements multiples
- Aucune étude avec changement entre les biosimilaires

- Conclusion des auteurs :
 - Aucune donnée solide qui n'indique que le passage d'un médicament biologique à un biosimilaire est lié à des problèmes majeurs d'efficacité, d'innocuité ou d'immunogénicité.

Substitution unique : Plus proche de nous





L'EXPÉRIENCE DE LA COLOMBIE-BRITANNIQUE

Résultats présentés par

Dr Tijana Fazlagic, Executive Director Pharmaceutical, Laboratory & Blood
Services Division BC Ministry of Health

Le 7 octobre 2020 dans le cadre du Symposium sur les biosimilaires donné
par l'Université de Toronto

Substitution non-médicale obligatoire

- Médicaments touchés : Infliximab, Étanercept et insuline glargine
 - En 2 phases :
 - Phase 1 : Tous les patients pour toutes les indications sauf infliximab pour la maladie inflammatoire de l'intestin
 - Phase 2 : infliximab pour la maladie inflammatoire de l'intestin
 - Transition s'échelonnant sur 6 mois :
 - Phase 1 : Mai 2019 à Novembre 2019
 - Phase 2 : Septembre 2019 à Mars 2020
 - **Couverture exceptionnelle** : le prescripteur pouvait demander le maintien du médicament de référence basé sur des raisons médicales par le biais de demandes d'accès spécial à PharmaCare; Les demandes étaient examinées par d'autres spécialistes (au besoin).
 - **Soutien aux patients et aux professionnels** : le Ministère avait engagé de nombreux intervenants afin d'assurer le soutien des patients et des prestataires;
 - Ceci incluait : Accès à de l'information de soutien, frais de soutien aux patients (pour les médecins et pharmaciens afin d'aider à gérer la transition), possibilité de demander des listes de patients recevant le PBR
-

Monitoring de la politique de substitution

- Therapeutics Initiative (TI) a reçu un contrat pour fournir une surveillance de l'utilisation des médicaments et des soins de santé
 - 3 cohortes historiques : 2016, 2017, 2018 ont été utilisées pour servir de comparateur à la cohorte de patients affectés par la nouvelle politique sur les biosimilaires
 - Résultats étudiés :
 - Modèle d'adoption
 - Taux de renouvellement en pharmacie
 - Utilisation des soins de santé : visites chez le médecin, visites à l'urgence, hospitalisation
 - Résultats spécifiques à la politique, par exemple : utilisation de stéroïdes, AINS, passage à un autre médicament
 - Caractéristiques des « non-changeurs »
-

Résultats de la politique de substitution

- Changement de biosimilaire / nombre total de patients au cours de la première année de la politique (**Patients PharmaCare**)
 - Etanercept Phase 1 : 2410/2621 (92%)
 - Infliximab : 651/804 (81%)
 - Insuline glargine : 21 370/24 959 (86%)
 - Infliximab Phase 2 dans les MII : 2620/2928 (89%)

Total des phases 1 et 2 : ~ 27 051 patients PharmaCare sont passés ou ont commencé sous biosimilaire au cours de la première année

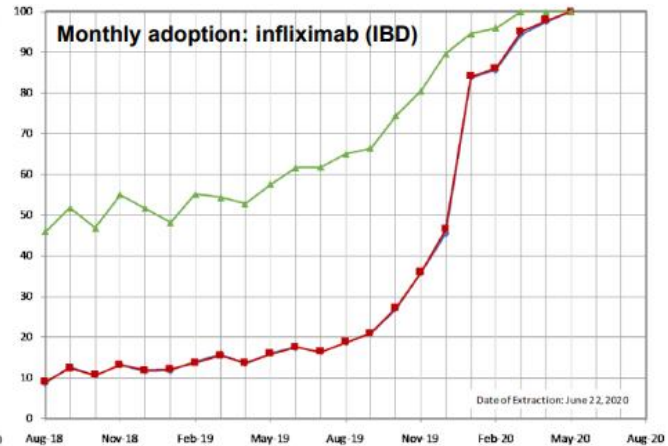
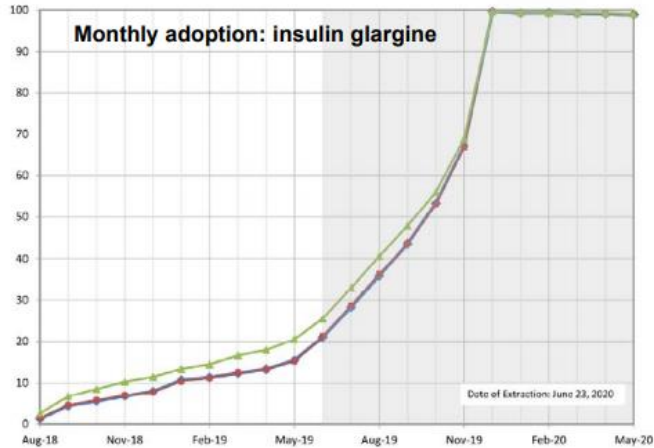
Résultats de la politique de substitution

- Changement de biosimilaire / nombre total de patients au cours de la première année de la politique (**tous patients**)
 - Etanercept Phase 1 : 2460/2733 (90%)
 - Infliximab : 710/1003 (71%)
 - Insuline glargine : 27 858/37 147 (75%)
 - Infliximab de phase 2 dans les MII : 2763/3658 (76%)

Total des phases 1 et 2 : ~ 33 791 patients C.-B. sont passés ou ont commencé sous biosimilaire au cours de la première année

Adoption des biosimilaires

- Adoption rapide des biosimilaires par les patients de PharmaCare et prescripteurs
 - > 99% des patients PharmaCare ont adopté le biosimilaire au mois 8 de chaque phase pour insuline glargine et infliximab (MII)



Autres résultats

- Par rapport aux 3 cohortes historiques :
 - Pas de changement par rapport aux habitudes de renouvellement en pharmacie
 - Pas de changement au niveau de l'utilisation des soins de santé :
 - visites chez le médecin,
 - visites à l'urgence
 - hospitalisation
 - Pas vu d'augmentation ou de changement en lien avec les médicaments
 - utilisation de stéroïdes
 - utilisation d'AINS
 - passage à un autre médicament
- Chez les patients ayant reçu une substitution non-médicale
 - Aucune demande de retour au médicament d'avant
- La politique des biosimilaires permettra à PharmaCare d'économiser environ 96,6 \$ millions au cours des trois premières années.
- En 2019/20, PharmaCare a économisé plus de 14 millions de dollars.
- Les économies seront redirigées pour offrir des médicaments supplémentaires et l'amélioration des soins aux patients.

Ces avantages supplémentaires devraient toucher plus de 40000 patients en Colombie-Britannique



RAMQ/MSSS – POLITIQUE D'UTILISATION OPTIMALE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

MISE EN ŒUVRE LE 7 JUILLET 2021

Échéanciers et molécules visées

- Projet en 1 phase du 7 juillet 2021 au 12 avril 2022 (9 mois)

Dénomination commune	Estimation du nombre de patients (RPAM)
Adalimumab (Humira)	5600
Étanercept (Enbrel)	2100
Filgrastim (Neupogen)	50
Glatiramère (Copaxone)	400
Infliximab (Remicade)	3300
Insuline glargine	18 700
Insuline Lispro	18 200
Pegfilgrastim (Neulasta)	30
Rituximab (Rituxan)	800

Précision au sujet des exclusions

- **Femmes enceintes** : délai de transition après l'accouchement sera de 12 mois pour les femmes
 - **Patients pédiatriques** : jusqu'à la fin de la couverture de leur demande de médicament d'exception après leur 18^e anniversaire, jusqu'à un maximum de 12 mois
 - **2 échecs thérapeutiques** à des médicaments biologiques pour la même condition médicale: tous les médicaments sont inclus, assurés à la liste ou non, remboursés ou non à la RAMQ selon la justification écrite du prescripteur
-

Précision au sujet de *Ne Pas Substituer*

- Il sera possible pour un clinicien d'inscrire *Ne pas substituer* sur une ordonnance de médicaments biosimilaires afin de confirmer son choix de marque de commerce lorsque plusieurs médicaments sont couverts à la liste comme c'est déjà le cas pour les médicaments génériques (tacrolimus).
 - Il n'est pas possible d'inscrire *Ne pas substituer* pour conserver le médicament de référence puisqu'il ne sera plus inscrit à la liste ni présent dans le même encadré.
-



LE VOLET PHARMACIEN

Dénomination des biosimilaires

Santé Canada a décidé que les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires, seront désignés par leur **nom de marque unique et leur dénomination commune** (nom générique)

Par exemple: pour le médicament de référence : Adalimumab (Humira®) - Abbvie

- Biosimilaires:
 - Adalimumab (Hyrimoz®) – Sandoz
 - Adalimumab (Amgevita®) – Amgen
 - Adalimumab (Hadlima®) – Merck
 - Adalimumab (Hulio®) – BGP Pharma
 - Adalimumab (Idacio®) – Fresenius

Cette dénomination doit se retrouver sur la prescription et sur l'étiquette de la pharmacie.

Comment administrer un médicament biosimilaire?

Administration du biosimilaire

- La dose est **la même** que le médicament de référence.
 - Ex. Infliximab (Inflectra) 5 mg/kg IV en traitement d'induction aux semaines 0, 2 et 6, suivie de doses de 5 mg/kg toutes les 8 semaines par la suite.
- La méthode d'administration est **la même** que le médicament de référence.
 - Ex: Dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques, la perfusion d'Infliximab (Renflexis) doit être administrée sur une période d'au moins 2 heures.
 - Tous les patients qui reçoivent l'Infliximab (Renflexis) doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion, afin de surveiller l'apparition de tout effet secondaire.
- Aucune précaution supplémentaire n'est nécessaire par rapport au médicament de référence

Quels sont les surveillances lors de l'administration et quels seront les effets indésirables?

- La surveillance durant et après l'administration est **la même** que le médicament de référence.
- Les effets indésirables sont **très comparables** à la molécule de référence dans les études cliniques.
 - Ex.: Bevacizumab (MVASI) peut augmenter la pression artérielle, tout comme l'Avastin®
 - Il faut prendre la pression artérielle avant le traitement
 - Il faut aussi avoir un résultat de protéinurie avant d'administrer le traitement
- Si nécessaire, documenter la gestion des signes et symptômes d'effets indésirables (apparition et suivi des interventions).
- Si jugé nécessaire, aviser le médecin lorsque la personne manifeste des effets indésirables grave pour assurer la sécurité de la clientèle.

Que faire si apparition d'un effet indésirable rare, important ou sérieux?

- Les médicaments biosimilaires, de **la même** manière que les médicaments biologiques de référence, devront faire l'objet de pharmacovigilance.
 - Si un patient déclare un effet secondaire avec son médicament biosimilaire, il est important de connaître lequel afin que celui-ci puisse bien être rapporté à Santé Canada le cas échéant.
-

Quels enseignements doivent être privilégiés?

- Évaluer la compréhension des médicaments biosimilaires.
- Répondre aux questions sur les différences entre les médicaments biosimilaires et les médicaments de biologiques référence.
- Sensibiliser les personnes et leurs proches à la surveillance et au signalement des effets indésirables dès leur apparition comme pour tous les médicaments.
- Informer les personnes et leurs proches sur les médicaments biosimilaires afin de favoriser leur acceptation et leur utilisation.
- Si jugé nécessaire, remettre le dépliant/signet d'information sur les biosimilaires à la clientèle.
- Diriger vers les ressources disponibles.

Guide de substitution

- L'attente est que le patient ira voir son prescripteur pour faire le changement au biosimilaire, cependant...
- Un pharmacien a le droit, à certaines conditions, de remplacer le médicament prescrit par un autre dont la dénomination commune est la même.
 - Considération sur le patient
 - Considération sur le médicament
 - Obligations (p.ex.: aviser le patient)

➡ Dicter la conduite à prendre

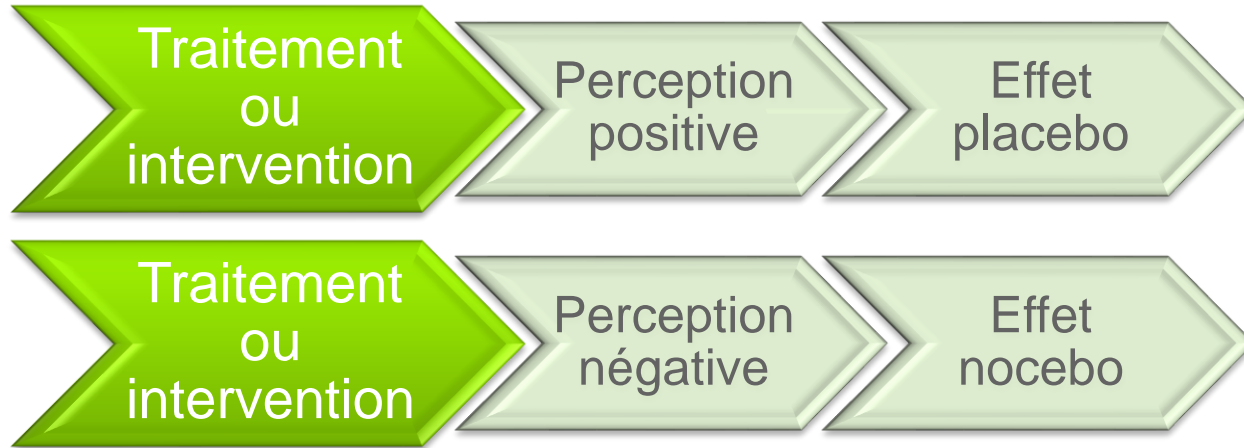
Question de réflexion

- Seriez-vous à l'aise de vous-même de substituer une ordonnance d'adalimumab (Humira) pour un produit biosimilaire?
- Seriez-vous à l'aise de vous-même de substituer une ordonnance d'insuline glargine (Lantus) pour un produit biosimilaire?



L'EFFET NOCEBO

Effet nocebo?



(Colloca and Miller, 2011; Colloca and Finniss, 2012; Hauser et al., 2012; Chavarria et al., 2017)

L'effet nocebo en chiffre

- Une étude française examinait le résultat après le passage d'un PBR à un biosimilaire a inclus 260 participants, dont 64 avaient une MII. **Seuls des changements dans les résultats rapportés par les patients**, et non dans les niveaux de médicaments ou les paramètres biologiques objectifs, **ont été observés** [1].
- Une étude néerlandaise a suivi 133 patients atteints de MII qui sont passés d'un PBR à un biosimilaire au cours d'une période de 12 mois. **Un quart des patients ont arrêté le traitement**, principalement en raison d'une activité de la maladie subjective plus élevée ou d'événements indésirables [2].

[1] Avouac J, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: the experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(April (5)):741–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.002> [Epub 5 October 2017].

[2] Schmitz EMH et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar inpatients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(February(3)):356–63, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14453> [Epub 5 December 2017.12].

[3] Chaparro M et al. Effectiveness and safety of the switch from Remicade to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2019;(April), <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijz070>, pii: ijz070.

L'effet nocebo en chiffre

- Une autre étude rétrospective multicentrique portant sur 476 patients atteints de MII a révélé que ceux qui **sont passés de l'infliximab d'origine au biosimilaire** présentaient un **taux de rechute plus élevé que les patients poursuivant le PBR (14% vs 5%, p <0,05)**. Néanmoins, **aucune différence de changement des valeurs de base de la protéine C réactive n'a été notée entre les deux groupes**. Les investigateurs de l'étude ont suggéré que l'augmentation du taux de rechute chez les patients ayant changé de traitement par des biosimilaires était en effet très probablement liée à l'effet nocebo [3].

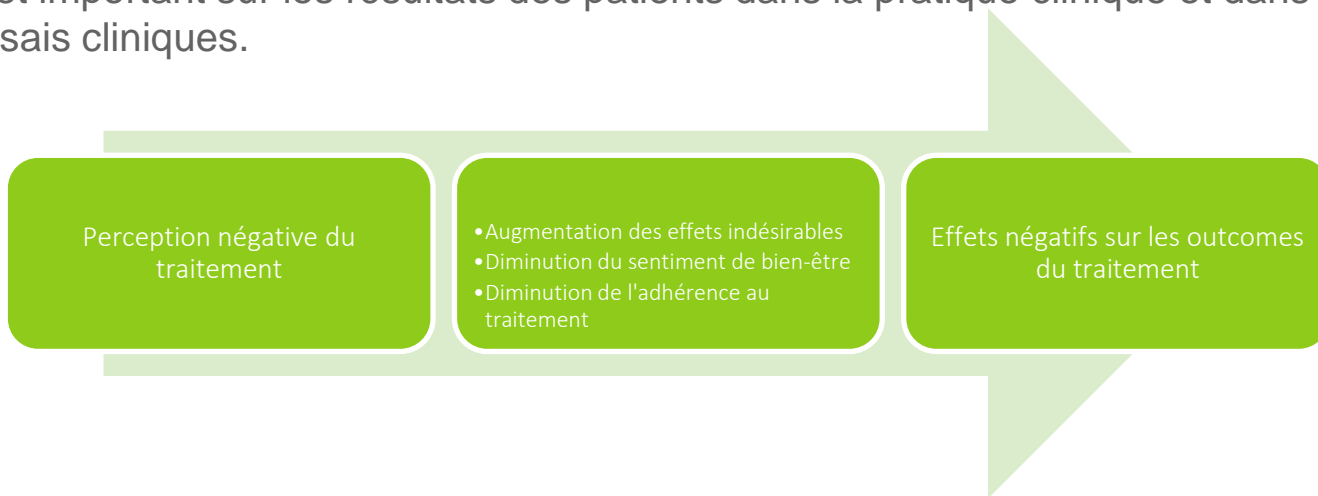
[1] Avouac J, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: the experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(April (5)):741–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.002> [Epub 5 October 2017].

[2] Schmitz EMH et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar inpatients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(February(3)):356–63, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14453> [Epub 5 December 2017.12].

[3] Chaparro M et al. Effectiveness and safety of the switch from Remicade to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2019;(April), <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijz070>, pii: ijz070.

L'effet nocebo en chiffre

- Dans une étude de Boone et al. publiée en 2018 évaluant 125 patients des maladies immunitaires (73 Crohn, 28 CU, 9 AR, 10 APs et 5 spondilites ankylosantes) le taux d'effet nocebo a été évalué à 12,8% des patients.
- Parallèlement aux preuves croissantes que l'effet nocebo peut conduire à l'arrêt inutile du traitement biologique, il est probable qu'il a un effet important sur les résultats des patients dans la pratique clinique et dans les essais cliniques.



Effet nocebo...

- Exemple A :
 - Si le professionnel de la santé dit: « Je pense changer votre médicament pour un produit biosimilaire qui est un médicament presque pareil, mais moins cher »
 - Ce que le patient se dit: « Le nouveau médicament ne doit pas fonctionner aussi bien ou être aussi sûr, parce qu'il est moins dispendieux »

- Exemple B :
 - Si le professionnel de la santé dit: « Certains patients ne vont pas aussi bien après avoir changé pour le biosimilaire que lorsqu'ils avaient le médicament original. »
 - Ce que le patient se dit: « J'ai peur que mes symptômes de la maladie ne reviennent après le changement vers le biosimilaire, ou que la nouvelle médication va m'amener plus d'effets secondaires »

- Exemple C :
 - Si le professionnel de la santé dit: « Nous allons probablement devoir vous changer à un biosimilaire. Ces produits sont nouveaux et je ne connais pas encore beaucoup de choses sur ces médicaments »
 - Ce que le patient se dit: « Mon médecin veut que je change de traitement pour un produit qu'il ne comprend pas très bien. Je préférerais ne pas changer »

Effet nocebo ... et comment l'éviter

Diverses stratégies peuvent être efficaces pour prévenir l'effet nocebo

- Donner aux gens des informations et un rôle actif dans le processus de changement.
 - Soyez attentif et empathique, afin que les patients se sentent en sécurité pour poser des questions ou exprimer leurs préoccupations.
 - Équilibrez la présentation des effets souhaités et des effets indésirables.
 - Favorisez une perspective neutre ou positive au lieu de réitérer les craintes.
 - Reconnaissez l'effet nocebo lui-même.
 - Discutez-en de vive voix, si possible.
 - Discuter d'un plan de suivi, en reconnaissant qu'il existe plusieurs options, quel que soit le résultat.
-

Effet nocebo ... et comment l'éviter

- Exemple A :
 - Si le professionnel de la santé dit: « J'aimerais vous parler de changer votre médicament vers un biosimilaire. C'est un médicament qui a démontré être aussi efficace et sécuritaire que votre médicament actuel, mais plus abordable. »
 - Ce que le patient comprend: « Le nouveau médicament fonctionne aussi bien et ne va pas me causer plus d'effets secondaires, mais me coûtera moins cher. J'aimerais bien en savoir plus. »
- Exemple B :
 - Si le professionnel de la santé dit: « Dans mon expérience, la plupart des patients n'ont aucun problème suite au changement vers le biosimilaire. J'aimerais pouvoir en discuter avec vous et répondre aux interrogations que vous pouvez avoir. »
 - Ce que le patient se dit: « Mon clinicien croit que le changement ne me causera probablement pas de problèmes. J'aimerais discuter avec mon médecin pour en savoir plus »

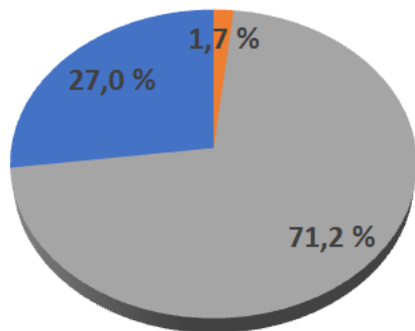
Effet nocebo ... et comment l'éviter

- Exemple C :
 - Si le professionnel de la santé dit: « Je pense que vous pourriez bénéficier d'un changement vers un médicament biosimilaire. Dans les études ayant menées à son autorisation, ce médicament s'est montré être sûr et efficace, comme votre médicament actuel. »
 - Ce que le patient comprend: « Mon professionnel de la santé croit que ce changement sera bénéfique pour moi. J'aimerais en savoir plus. »

Pourquoi a-t-on besoin des médicaments biosimilaires ?

Marché pharmaceutique canadien
ordonnances exécutées dans les pharmacies de détail
12 mois se terminant en septembre 2018

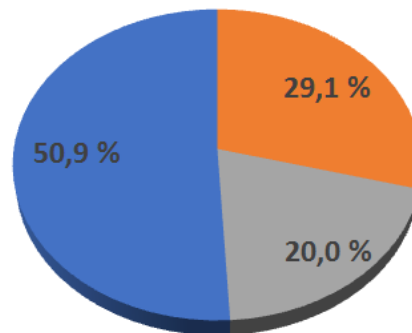
- Ordonnances (693 millions)



■ Biologiques ■ Génériques ■ Novateurs (Chimique)

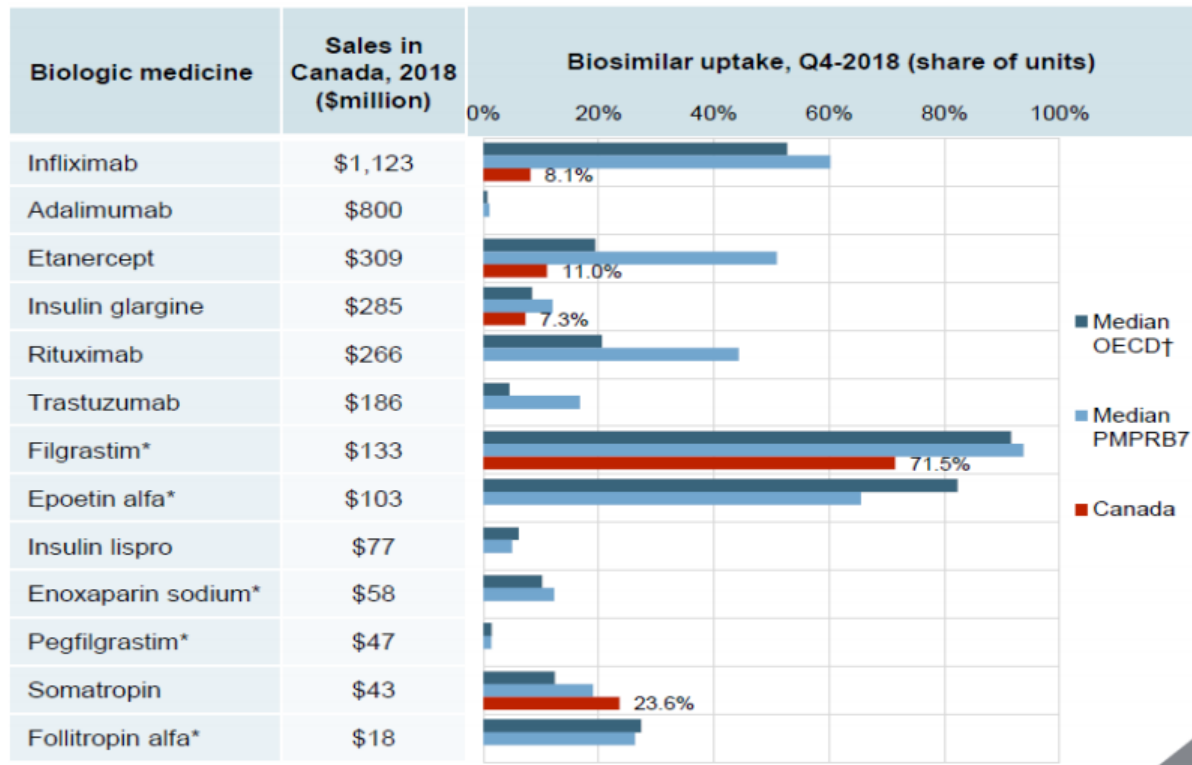
Marché pharmaceutique canadien
ordonnances exécutées dans les pharmacies et les hôpitaux
12 mois se terminant en septembre 2018

- Dépenses (28,4 milliards de \$)



■ Biologiques ■ Génériques ■ Novateurs (Chimique)

Pourquoi a-t-on besoin des médicaments biosimilaires ?



Valeur ajoutée à une plus grande utilisation des biosimilaires

- Fournir un meilleur soutien aux patients en améliorant la pérennité et la viabilité du système de santé
 - Les ressources financières et humaines sont limitées doivent être utilisées judicieusement
 - Offrir de nouvelles opportunités
 - Les économies peuvent être réinvesties pour améliorer la durabilité du système et créer des opportunités pour de nouveaux médicaments ou étendre la couverture des médicaments existants et améliorer les soins aux patients
 - Soutenir l'innovation
 - Une concurrence accrue sur le marché soutient l'innovation
 - Un marché biosimilaire fort stimulera la concurrence et réduira les coûts
-



DISCUSSION

Quelle conduite prendre...

- Patient de 40 ans avec colite ulcéreuse qui débutera pour la première fois un médicament biologique, l'infliximab
- Patiente de 35 ans traitée depuis quelques mois avec de l'éтанercept (Enbrel) pour le psoriasis en plaques. Il s'agit du seul traitement biologique qu'elle a reçu et la réponse clinique est bonne
- Patient de 15 ans sur infliximab (Remicade) pour traiter son arthrite idiopathique juvénile idiopathique depuis 2 ans

Quelle conduite prendre...

- Patiente de 52 ans qui reçoit du rituximab (Rituxan) pour traiter sa polyarthrite rhumatoïde modérée depuis quelques mois. Elle est stable sur cette thérapie suite à un échec à l'infliximab et à l'étanercept
- Patient de 16 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire avec une première prescription d'adalimumab
- Patiente de 48 ans recevant du glatiramère (Copaxone) pour le traitement de sa sclérose en plaque. La maladie est bien contrôlée.

Quelle conduite prendre...

- Patient de 55 ans qui se présente avec une nouvelle ordonnance d'adalimumab pour le traitement de la maladie de Crohn suite à l'échec de deux autres traitements biologiques pour cette même condition
- Patiente de 33 ans enceinte sous traitement avec l'insuline glargine (Lantus)
- Patient de 46 ans ayant le VIH se présentant avec une nouvelle ordonnance de filgrastim (Neupogen) pour traiter un neutropénie grave



CONCLUSION

Conclusion

- Tous les médicaments biologiques sont des molécules complexes qui sont produites au sein de cellules vivantes et qui présentent de façon intrinsèque une certaine variabilité.
- Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques **hautement similaires** aux médicaments biologiques de référence.
- Les biosimilaires **approuvés par Santé Canada** sont sûrs et efficaces et ne présentent aucune différence importante sur le plan clinique, tant au niveau de l'efficacité que de l'innocuité, lorsqu'ils sont comparés avec le médicament biologique de référence.
- De plus en plus de données semblent démontrer qu'il serait sécuritaire, et tout aussi efficace pour le patient, de procéder à une substitution unique du médicament biologique de référence vers un médicament biosimilaire.

Pour en savoir plus

Site internet sur les biosimilaires du MSSS:

<https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/medicaments-biosimilaires/medicaments-biosimilaires/>

Ressources supplémentaires sur les biosimilaires et dépliants pour la clientèle:

<https://pgtm.qc.ca/biosimilaires/>

INESSS et biosimilaires: <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/foire-aux-questions-sur-les-medicaments/medicaments-biosimilaires.html>

Initiative pancanadienne sur l'utilisation des médicaments biosimilaires en oncologie:

<https://www.cancercareontario.ca/fr/programmes/provinciaux-remboursement-medicaments/initiative-biosimilaires-oncologie>

Vidéo pédagogique de la présentation complète en anglais de *Biologics and Biosimilars: Information for Healthcare Providers*: https://www.youtube.com/watch?v=-pHoH9XF0_A&feature=youtu.be (durée : 25 min.)

QUESTION?



Références bibliographiques

Action Cancer Ontario (2019). Médicaments biologiques et biosimilaires. Présentation PowerPoint.

Canadian Association of Nurses in Oncology (CANO-ACIO) (2019). Cadre des connaissances et de la pratique en soins infirmiers contre le cancer. Accessible à www.cano-acio.ca

Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front Pharmacol*. 2019 Nov 29;10:1372.

Sehdev, S., Perry, K., & Gesy, K. (2019). Les médicaments biosimilaires en oncologie au Canada: rôle des infirmières. *Canadian Oncology Nursing Journal/Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*, 29, 1-13.

Stacey, D. et al. (2016) Guides de pratique d'évaluation à distance des symptômes pour les adultes suivant des traitements contre le cancer (COSTaRS). Accessible à https://ktcanada.ohri.ca/costars/COSTaRS_Guides_de_pratique_francais_mars_2016.pdf

Sugay, J. D. (2018). Clinical Trials: Nursing roles during the approval process and pharmacovigilance of biosimilars. *Clinical journal of oncology nursing*, 22(5).

Tariman, J. D. (2018). Biosimilars: Exploring the history, science, and progress. *Clinical journal of oncology nursing*, 22(5).5-11.

Tinsley, S. M., Grande, C., Olson, K., Plato, L., & Jacobs, I. (2018). Potential of biosimilars to increase access to biologics: considerations for advanced practice providers in oncology. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 9(7), 699-716.

Vizgirda, V., & Jacobs, I. (2017). Biosimilars: Considerations for Oncology Nurses. *Clinical journal of oncology nursing*, 21(2), E54-E60.

Wiley, K. (2018). Biosimilars offer new options for treatment and new concepts for patient education. *ONS Voice*, April, 29.

Références bibliographiques

IGBA. Communication on Biosimilar Medicines. Chap. 1:
The Era of Biological Medicines. : <http://www.igbamedicines.org/doc/Module1.pdf>

PGTM. Biosimilaires - État des connaissances et recommandations. Évaluation complète. Février 2017, p. 11. Disponible au: http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires_EVA_PGTM_version%20finale%2010AVR2017.pdf

Worcester Polytechnic Institute. An overview of biologics manufacturing processes and things to consider from development to commercial sale [Webinar]. 2016. Source: <https://www.slideshare.net/WPICPE/an-overview-of-biologics-manufacturing-processes-and-things-to-consider-from-development-to-commercial-scale>

Groupe d'experts de l'ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. 2004.
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf Source: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>

Canada. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. 2019. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html>

Groupe d'experts de l'ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. 2004. Source : https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E_Guideline.pdf

Références bibliographiques

Canada. Santé Canada. Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques similaires. 2017. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html>

Generics and Biosimilars Initiative Online. Biosimilars approved in Europe. 2011 [mis à jour le 12 février 2021]. Source : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>

Update on biosimilars in Canada – April 2021 <https://www.jdsupra.com/legalnews/update-on-biosimilars-in-canada-april-7703939/Biosimilars> Working Group. Biosimilars are products that are similar to original biologics, but unlike generic drugs, it is impossible to replicate the large, complex molecular structures of the original biologic. En savoir plus : [Inkd.in/eks-PNm](https://twitter.com/BiosimilarsWG/status/1082666309773455360) [Tweet]. 8 janvier 2019. Source: <https://twitter.com/BiosimilarsWG/status/1082666309773455360>

Calabrese L, Li E. Narrowing the Gaps: Understanding Biosimilars. Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower <https://www.annenberg.net/medEd/54872/downloads/PrintVersion.pdf>

FDA (Food and Drug Administration des États-Unis). Oncologic Drugs Advisory Committee. ABP215, a proposed biosimilar to Avastin (bevacizumab): ODAC briefing document. 2017. Source: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566365.pdf>

Références bibliographiques

Vezer B, Buzas Z, Sebezta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Mai 2016;32(5): 829-34.

Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808864>

Canada. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. 2019. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html>

Canada. Santé Canada. Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques similaires. 2017. Source : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html>

McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *Mabs* [Internet] Mars-avril 2011;3(2): 209-17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092622/pdf/mabs0302_0209.pdf

McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;91(3): 405-17.

Références bibliographiques

(Colloca and Miller, 2011; Colloca and Finniss, 2012; Hauser et al., 2012; Chavarria et al., 2017)

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.

(Colloca and Miller, 2011; Colloca and Finniss, 2012; Hauser et al., 2012; Chavarria et al., 2017)

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

Références bibliographiques

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.



