



L'essentiel de l'information
scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio_rech/jpc/sommaire.md?type=text.html



Montrouge, le 22-03-2018

Élaine Pelletier

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Les biosimilaires : points de vue du programme de gestion thérapeutique des médicaments sur l'utilisation des biosimilaires dans les centres hospitaliers universitaires du Québec

paru dans

Journal de Pharmacie Clinique, 2018, Volume 37, Numéro S1

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2018

Les biosimilaires : points de vue du programme de gestion thérapeutique des médicaments sur l'utilisation des biosimilaires dans les centres hospitaliers universitaires du Québec

Biosimilars: points of view from the Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) on biosimilars utilization in five university teaching centers in Quebec

Élaine Pelletier¹, Apolline Adé¹, Marie-Claude Michel², Chantal Guévremont³

¹ Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada
<elaine_pelletier@ssss.gouv.qc.ca>

² CHU de Québec, Université de Laval, Canada

³ Centre universitaire de santé Mc Gill, Montréal, Canada

Résumé. Les brevets de plusieurs produits biologiques arrivent à échéance au Canada permettant aux biosimilaires de faire une apparition de plus en plus marquée sur le marché canadien ce qui représente une nouvelle réalité pour les cliniciens. La disponibilité récente de ce groupe de médicaments au Canada et au Québec soulève plusieurs questions. Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) est élaboré par une équipe formée de pharmaciens et de médecins œuvrant au sein des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec dont le mandat est de favoriser l'utilisation optimale des médicaments. Le PGTM a procédé à une évaluation de l'état des connaissances et émis des recommandations sur l'utilisation des biosimilaires dans les CHU du Québec. Cet article décrit brièvement la démarche, les faits à considérer les plus pertinents, propose des recommandations et met en évidence quelques points de vue.

Mots clés : biosimilaires, substitution, interchangeabilité

Abstract. The impending expiration of patents for many branded biologic agents leads to the development of biosimilar. The emergence of biosimilars on the pharmaceutical market in Canada and in Quebec raises many concerns for clinicians. The goal of the *Programme de gestion thérapeutique des médicaments* (PGTM) coordinated by a team of pharmacists and physicians practicing in university teaching centers in Quebec is to contribute to the optimal use of medication. Thus the PGTM has recently reviewed the scientific evidence and the legal framework on biosimilars utilization. This article briefly describes the methodology used by the PGTM to provide the most relevant facts and considerations, summarises the main recommendations on the use of biosimilars and highlights relevant points of view to optimize their use.

Key words: biosimilars, substitution, interchangeability

Tirés à part : É. Pelletier

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) est élaboré par une équipe formée de pharmaciens et de médecins œuvrant au sein des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec, soit le CHU Sainte-Justine, le CHU de Québec – Université Laval, le Centre universitaire de Santé Mc Gill, le Centre hospitalier de l'Université de Montréal et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie), qui partagent différentes expertises, et dont le mandat est de favoriser l'utilisation optimale des médicaments. Le PGTM procède par une approche systématique d'évaluation des connaissances sur divers médicaments en émergence et émet des recommandations sur leur utilisation [1]. Dans cet article, nous décrivons brièvement la démarche du PGTM, rapporterons les faits à considérer les plus pertinents et mettrons en évidence quelques points de vue du PGTM quant à l'utilisation des biosimilaires dans les CHU du Québec.

Contexte

Les brevets de plusieurs produits biologiques arrivent à échéance au Canada, permettant aux biosimilaires de faire une apparition de plus en plus marquée sur le marché canadien. Cela représente une nouvelle réalité pour les cliniciens qui sont maintenant confrontés à de nouveaux enjeux. Différemment de l'Europe où de nombreux biosimilaires ont été autorisés depuis plus d'une dizaine d'années, le Canada a autorisé la mise sur le marché de quelques biosimilaires depuis 2014, soit l'Inflextra^{md} et le Remsina^{md} (infliximab), le Grastofil^{md} (filgrastim), le Basaglar^{md} (insuline glargine), le Brenzys^{md} et le Erelzi (étanercept). L'Omnitrope^{md} (somatotrophine) est disponible depuis 2009. Dans un système de santé public où les ressources ne sont pas illimitées, le coût moindre de ces agents représente un intérêt certain puisqu'il devrait permettre de réaliser des économies et favoriser un accès plus facile aux médicaments pour les patients. La disponibilité récente de ce groupe de médicaments au Canada et au Québec soulève plusieurs questions. Quels sont les éléments à considérer lors de l'inscription des biosimilaires sur les listes de médicaments des CHU québécois ? Dans quelle mesure les biosimilaires peuvent-ils être substitués ou interchangeés avec leur produit biologique de référence (PBR) ? Le PGTM a voulu présenter l'état des connaissances concernant le cadre légal applicable aux CHU et les principales données scientifiques disponibles, afin d'émettre des recommandations permettant de guider les cliniciens en vue de l'utilisation des biosimilaires pour l'ensemble de leur clientèle.

Objectifs visés :

- décrire le cadre légal et les principaux enjeux cliniques applicables au Canada et au Québec ;
- adopter des recommandations encadrant l'utilisation des biosimilaires dans les CHU québécois.

Méthode d'évaluation du PGTM

La méthode du PGTM inclut les étapes de revue de littérature, analyse et synthèse, rédaction, discussions et adoption de recommandations par le comité scientifique. Les recommandations sont ensuite transmises au comité exécutif composé des chefs des départements de pharmacie et des directeurs des services professionnels¹ qui ont le mandat d'approuver et de décider des modalités d'application dans les CHU.

Afin de dresser un portrait du cadre réglementaire, une recherche systématique des positions des agences réglementaires canadienne et québécoise, et une comparaison avec les agences américaine et européennes a été effectuée. Les documents publiés sur les sites internet de Santé Canada [2, 3], de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) [4], du registre législatif du Québec [5], de la *Food and drug administration* (FDA) [6, 7], de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8], de l'Agence européenne des médicaments (EMA) [9] et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [10] ont été consultés. Les éléments suivants applicables aux biosimilaires ont été comparés : terminologie, définitions, données non cliniques et cliniques exigées avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), règles de substitution, règles d'extrapolation, nomenclature et plans de pharmacovigilance. Les sites des agences de remboursement de plusieurs provinces canadiennes et pays ont également été consultés. Les lois entourant les rôles et responsabilités des chefs de département de pharmacie et des comités de pharmacologie² au sein des CHU ont aussi été examinées [11].

Afin d'identifier les principaux enjeux cliniques, une recherche de littérature générale sur les biosimilaires a été effectuée. L'immunogénicité, l'interchangeabilité, la qualité des données résultant de l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité, l'extrapolation, la nomenclature et la traçabilité ont été identifiées comme des enjeux pour les cliniciens. De plus, afin d'identifier les principales données provenant des études cliniques, une recherche des revues systématiques et méta-analyses, ainsi que des études cliniques post-commercialisation et observationnelles a été effectuée sur les biosimilaires de la somatotrophine, de l'infliximab, du filgrastim, de l'érythropoïétine et de l'insuline glargine. Le moteur de

¹ Sous l'autorité du directeur général, le directeur des services professionnels coordonne l'activité professionnelle et scientifique du CHU avec les autres directeurs concernés, dont le chef du département de pharmacie.

² Le comité de pharmacologie a le mandat de sélectionner les médicaments pour usage courant dans le centre, et de définir leurs règles d'utilisation. Son champ d'activité pourrait ressembler, à certains égards, à celui de la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

recherche PubMed et Google Scholar et les mots clés suivants ont été utilisés : noms des biosimilaires ciblés, « biosimilar », « clinical experience », « immunogenicity », « safety », « switch », « interchangeability », « observational » et « post-commercialisation study ». Les études rétrospectives n'ont pas été considérées. Les études qui ont été jugées les plus pertinentes par deux collaborateurs indépendants ont été sélectionnées. Les méta-analyses et les revues systématiques ont été privilégiées. Aussi, les études évaluant de façon prospective les effets d'une substitution du biosimilaire à son PBR ou décrivant une comparaison directe entre les deux produits sans substitution, de même que les études observationnelles effectuées après la commercialisation ont été privilégiées. Parmi les études retrouvées pour chaque PBR, celles incluant les nombres les plus élevés de patients ou avec les durées d'observation les plus longues ont été sélectionnées. La recherche a été complétée par une consultation des publications des agences d'évaluation de médicaments canadienne et québécoise, soit l'Association canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) [12, 13] et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Inesss) [14].

La synthèse et l'analyse des informations, de même que les recommandations ont été regroupées dans un document nommé « Évaluation complète - Biosimilaires : état des connaissances et recommandations » de près de 100 pages et de plus de 100 références bibliographiques, qui constitue le document officiel du PGTM utilisé dans différents forums de discussion [15].

À la suite de ses lectures, le PGTM est en mesure de mettre en évidence quelques faits à considérer et d'émettre quelques points de vue intéressants concernant le cadre légal et les enjeux cliniques.

Cadre légal : principaux faits à considérer

Santé Canada est l'agence réglementaire ayant le mandat de reconnaître la similarité d'un biosimilaire et d'un PBR, et d'accorder l'AMM. Pour Santé Canada, la reconnaissance de la biosimilarité n'est pas liée à la reconnaissance de l'équivalence pharmaceutique et thérapeutique. La démonstration de la similarité ne signifie donc pas que le biosimilaire et le PBR soient interchangeables ou substituables automatiquement. La position de Santé Canada (mise à jour en novembre 2016) concernant la substitution d'un biosimilaire à son PBR précise que pour un patient déjà traité au moyen d'un PBR, « le changement renvoie de façon générale à un changement unique et recommande que la décision de changer le traitement d'un patient en passant d'un PBR à un biosimilaire soit prise par le médecin traitant, en consultation avec le patient

et en tenant compte des politiques de l'administration concernée ». L'administration concernée fait référence aux instances législatives propres à chaque province ou territoire et ayant le mandat d'établir les règles de substitution.

Au Québec, c'est l'OPQ qui établit les règles encadrant la substitution de médicaments par les pharmaciens. Selon la loi sur la pharmacie actuellement en vigueur, « un pharmacien doit effectuer une ordonnance suivant sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune (DCI) est la même ». Les règlements sur la substitution de l'OPQ ont été rédigés dans le contexte de l'avènement des médicaments génériques dans les années 1990 qui sont reconnus comme des équivalents thérapeutiques de leur médicament de référence. Ils n'ont pas été mis à jour pour y inclure plus spécifiquement la réalité des biosimilaires.

Dans les CHU du Québec, les chefs des départements de pharmacie sont responsables de la sélection des médicaments après consultation des comités de pharmacologie. Pour favoriser l'efficacité des listes des médicaments tout en assurant un usage optimal, les CHU procèdent déjà à des substitutions automatiques dans le cas de médicaments de même DCI, soit pour un produit de référence ou un générique. Des substitutions automatiques pour des médicaments de DCI différentes sont aussi possibles, à condition qu'elles soient approuvées par les comités de pharmacologie. Des substitutions automatiques entre les biosimilaires et leur PBR pourraient aussi être envisagées, à condition que l'équivalence thérapeutique ait été reconnue.

Cadre légal : points de vue du PGTM

Le PGTM trouve étonnant qu'il n'existe pas de définition universellement reconnue des termes biosimilaire, substitution et interchangeabilité. Ces deux derniers termes sont même parfois utilisés indifféremment l'un de l'autre par les différentes agences. Par exemple, les différences existant entre les libellés de Santé Canada, de la Commission européenne et de la FDA décrivant le terme « interchangeabilité » peuvent être citées. Pour Santé Canada, l'interchangeabilité est la « capacité [du] patient de [remplacer] un médicament [par un] équivalent [avec l'aide] d'un pharmacien, sans [intervention] du médecin qui a rédigé l'ordonnance [16]. Pour la Commission européenne, l'interchangeabilité réfère à « la possibilité d'échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques. Le changement peut être fait par le prescripteur (*switching*) ou par le

pharmacien sans consulter le prescripteur (substitution automatique) [17]. Par ailleurs, la FDA oriente plutôt sa définition de l'interchangeabilité en fonction des effets attendus lors d'un échange entre un biosimilaire et son PBR, plutôt qu'en fonction du professionnel autorisé à procéder à l'échange : « un produit biologique interchangeable est un produit démontré biosimilaire à un produit de référence, qui remplit des critères supplémentaires d'interchangeabilité. Les conditions que doit remplir un biosimilaire pour être considéré comme interchangeable sont les suivantes : la biosimilarité doit être démontrée, le biosimilaire doit produire le même effet clinique que le PBR sur n'importe quel patient. De plus, quand un biosimilaire est administré plus d'une fois à un patient, les risques en termes de sécurité et de perte d'efficacité en cas d'alternance ou de substitution du biosimilaire et du PBR ne doivent pas dépasser les risques d'utilisation du PBR sans alternance ou substitution (*alternating or switching*) [18].

Le PGTM est d'avis que l'absence de prise de position harmonisée ou plus décisive sur la substitution et l'interchangeabilité de la part des agences réglementaires et des agences d'évaluation de médicaments canadienne et québécoise ne permet pas de favoriser une prise en charge concertée de la part des cliniciens et la minimisation des risques d'alternance chez les patients.

Les agences de remboursement des provinces canadiennes tendent à autoriser l'utilisation de biosimilaires. Peu d'entre elles se prononcent sur les modalités de substitution et l'interchangeabilité. Ailleurs dans le monde, les positions demeurent aussi variables d'un pays à l'autre.

Le PGTM trouve très intéressante la position de la FDA sur l'interchangeabilité. Dans une proposition de lignes directrices datant de janvier 2017, les nouvelles exigences pour une reconnaissance de l'interchangeabilité d'un biosimilaire sont définies. Cette approche permet de faire clairement la distinction entre les produits biologiques ayant démontré une interchangeabilité et les produits biologiques n'ayant démontré que leur biosimilarité. En absence de recommandations officielles canadiennes, les lignes directrices américaines pourraient devenir une référence pour les pharmaciens québécois permettant d'identifier les biosimilaires pour lesquels une substitution automatique peut être appliquée.

Enjeux cliniques : principaux faits à considérer

Dans son évaluation, le PGTM a décrit plusieurs faits à considérer concernant les principaux enjeux cliniques identifiés, soit l'immunogénicité, l'interchangeabilité, la qualité des données résultant de l'évaluation de l'efficacité

et de l'innocuité, l'extrapolation des données cliniques, la nomenclature et la traçabilité.

Les produits biologiques sont susceptibles d'entraîner des réactions d'immunogénicité se traduisant par le développement d'anticorps anti-médicament (ACAM) pouvant être lié à une perte d'efficacité et à des réactions indésirables. La possibilité d'apparition d'une réaction d'immunogénicité imprévisible à la suite d'une substitution ou d'une interchangeabilité constitue une préoccupation de certains cliniciens.

Un biosimilaire interchangeable devrait produire le même effet clinique que le PBR chez tout patient. De plus, lorsqu'il est administré à un patient plus d'une fois, les risques de sécurité et de perte d'efficacité en cas d'alternance ou de substitution avec le PBR ne devraient pas dépasser les risques sans alternance ou substitution.

La qualité et la quantité des données cliniques publiées varient selon les biosimilaires. Pour quelques biosimilaires ciblés, des résultats d'études observationnelles portant sur une substitution unique du PBR par son biosimilaire semblent démontrer une tendance à des efficacités et des profils d'innocuité globalement comparables. Pour ces biosimilaires, peu d'effets indésirables inattendus ont été rapportés globalement, bien que quelques différences ont été très rarement observées dans le cas des produits d'érythropoïétine, soit au niveau de la dose ou au niveau du profil d'innocuité [19].

En ce qui concerne l'extrapolation des données cliniques, Santé Canada considère que les données comparatives du biosimilaire et de son PBR présentées au cours du processus de démonstration de la similarité sont suffisantes pour prédire que toute différence sur le plan des attributs de qualité ne devrait avoir aucun effet négatif sur l'innocuité ou l'efficacité du biosimilaire. Dans ce contexte, Santé Canada considère que les résultats provenant d'études cliniques menées avec le PBR peuvent être reconnues pour le biosimilaire. Une extrapolation des données est donc appliquée lors de l'approbation des différentes indications cliniques, ainsi que lors de la détermination du profil d'innocuité.

En ce qui concerne la nomenclature des produits biologiques, Santé Canada utilise actuellement la DCI. C'est le nom commercial qui sert d'élément distinctif entre les produits.

Enjeux cliniques : points de vue du PGTM

Les biosimilaires constituent un groupe hétérogène. Leur place, leurs modalités d'utilisation et la décision de les utiliser en remplacement d'un PBR (substitution ou interchangeabilité) ne peuvent pas être déterminées globalement pour tous les médicaments de ce groupe pour

l'ensemble de la clientèle des CHU dans tous les contextes. La décision doit être prise séparément pour chaque biosimilaire. Il existe une variabilité des propriétés des biosimilaires, des caractéristiques des patients, des pathologies et une variabilité qualitative et quantitative des données publiées pour les différents biosimilaires. Selon les données actuellement disponibles, il semble difficile de déterminer si la substitution d'un biosimilaire à son PBR joue un rôle d'amplificateur des phénomènes d'immunogénicité ou si elle peut être confondue avec d'autres facteurs comme l'évolution naturelle de la maladie. De plus, la conduite à tenir pour surveiller l'impact d'une substitution n'est pas établie. Le PGTM estime qu'il est important de souligner que les impacts cliniques potentiels varient selon le produit biologique, qu'il soit biosimilaire ou PBR et que cette préoccupation existe aussi entre les différents lots d'un même PBR ou biosimilaire. Les effets d'une substitution ou d'une interchangeabilité sur l'immunogénicité doivent donc être considérés au cas par cas, plutôt que globalement pour l'ensemble de ces médicaments.

Il est important de garder en tête que pour accorder l'AMM, Santé Canada a conclu à des profils d'immunogénicité très comparables entre le biosimilaire et son PBR et qu'aucune différence ayant un impact négatif sur la sécurité n'est attendue.

Les études post-commercialisation actuellement disponibles n'évaluent qu'une seule substitution entre le PBR et son biosimilaire. Elles n'apportent pas d'évaluation de l'impact d'une interchangeabilité ni d'une substitution entre deux biosimilaires.

Le PGTM juge que la définition claire de la notion d'interchangeabilité de la FDA est très aidante et souhaiterait que Santé Canada définisse aussi ce concept.

L'interchangeabilité doit être évaluée dans des études comparant les risques liés à l'alternance i.e. des séquences d'échanges répétés entre les produits. Ces études sont complexes à réaliser. Les résultats de la démarche initiée par la FDA sont à surveiller.

Dans le cas de certains biosimilaires, l'estimation des effets réels d'une substitution est limitée par le nombre relativement faible de patients et par la durée d'observation réduite des études post-observationnelles actuellement publiées. L'apparition d'effets inattendus comme des effets immunologiques pouvant se manifester avec une petite incidence et à long terme ne peut être exclue avec les données observationnelles actuellement disponibles.

La qualité des données jugées acceptables pour se prononcer sur la substitution et l'interchangeabilité varie selon les caractéristiques du biosimilaire (par exemple, profil d'immunogénicité, existence d'un paramètre objectif de surveillance d'efficacité), de la pathologie (par exemple, aiguë ou chronique), et des clientèles trai-

tées (par exemple, adultes ou enfants). En particulier, le nombre de patients et la durée acceptable pendant laquelle la substitution permet de reconnaître « une utilisation sans problème » peut varier selon les biosimilaires et demeurent encore imprécis.

En l'absence de prise de position officielle, un consensus d'experts pourrait émettre des recommandations pour les situations évoquant des préoccupations plus marquées (par exemple, interchangeabilité entre biosimilaires et PBR suspectés à plus grand risque de causer une réaction d'immunogénicité).

Le PGTM a remarqué qu'en raison des demandes indépendantes des AMM du biosimilaire et du PBR, des différences peuvent exister au niveau des éléments des monographies officielles. Les CHU doivent vérifier si ces différences peuvent avoir des impacts cliniques ou financiers pour leur clientèle (par exemple, données de compatibilités moins complètes avec le Grastofil^{md} qu'avec le Neupogen^{md} et différences au niveau des indications pédiatriques de l'Infectra^{md} et du Remicade^{md}).

L'extrapolation utilisée par Santé Canada pour accorder l'AMM ne considère pas des indications non officiellement approuvées pour lesquelles les produits biologiques peuvent être utilisés dans les CHU en raison de la clientèle plus complexe qui y est traitée. Il n'est pas connu dans quelle mesure l'utilisation des nouveaux biosimilaires dans ces indications pourrait nécessiter une surveillance plus rapprochée.

Les modalités de nomenclature des biosimilaires sont importantes pour le Québec, puisque selon la loi actuelle, le droit du pharmacien à la substitution peut être exercé conditionnellement, entre autres, à une même DCI entre deux médicaments. Une modification des règles de nomenclature des biosimilaires pourrait avoir un impact direct sur le droit du pharmacien à procéder à la substitution.

Afin d'assurer la traçabilité, les CHU doivent utiliser une nomenclature qui permet de distinguer chaque produit dans tout le circuit du médicament (incluant ordonnances, étiquettes, logiciels de gestion des médicaments et de traitement des prescriptions, etc.).

Le critère de DCI pour accorder le droit à la substitution des médicaments génériques semble insuffisant pour les biosimilaires. Des critères scientifiques basés sur la confirmation de l'obtention de profils d'efficacité et d'innocuité comparables seraient plus appropriés.

Le PGTM considère essentiel d'étudier la venue des biosimilaires dans une perspective globale. Bien que la clientèle des CHU soit majoritairement hospitalisée, plusieurs traitements sont soit déjà débutés avant l'admission, soit poursuivis sur une base ambulatoire. L'existence de différents lieux où peut être sélectionné le produit prescrit lors de la dispensation est directement liée à une possibilité d'alternance. Citons à titre d'exemple une alternance

qui pourrait être appliquée pour un patient utilisant un produit biosimilaire donné, pour lequel un produit biosimilaire différent serait dispensé en raison d'une sélection pour la clientèle du centre hospitalier, avec un retour au biosimilaire initial lors du retour à la maison.

L'arrivée des biosimilaires est un phénomène en émergence. L'état des connaissances peut ne pas être bien connu par l'ensemble des cliniciens. De plus l'expérience clinique est actuellement limitée, particulièrement au Canada.

Résultats de la démarche du PGTM

La démarche du PGTM a permis la rédaction d'un document nommé « évaluation complète » faisant un tour d'horizon de l'état des connaissances et a permis d'émettre des recommandations sur l'utilisation des biosimilaires basées sur les prises de position officielles et sur des données scientifiques. Cette évaluation a été présentée et discutée par les membres du comité scientifique, et se veut un document de référence pour les cliniciens québécois. Un modèle d'intervention clinique (MIC) est un document succinct composé de l'extrait des recommandations approuvées par le comité scientifique [20] (*Annexe 1*). Le MIC constitue le guide pratique qui détaille les modalités d'encadrement des biosimilaires dans tout le circuit du médicament des CHU. Il précise les critères suggérés pour évaluer les demandes d'inscription aux listes locales de médicaments, les critères en faveur ou non d'une substitution, la minimalisation des risques d'alternance, la surveillance clinique, l'information aux prescripteurs et aux patients, la nomenclature, la traçabilité et la surveillance des nouvelles informations provenant des agences ou d'études cliniques. Le MIC et son application sont en discussion au sein des comités de pharmacologie de chacun des CHU. L'information est partagée aux cliniciens à l'aide de bulletins ou lors de présentations.

En raison de la variabilité des caractéristiques des biosimilaires et des clientèles, le PGTM envisage d'entamer des évaluations individuelles pour les biosimilaires autorisés au Québec, les premiers attendus étant l'Inflextra^{md} et le Grastofil^{md}. Un tableau détaillant les décisions locales quant à la sélection et au service aux patients de chaque biosimilaire est proposé comme un outil d'information destiné aux cliniciens. La rédaction de feuilles d'ordonnances pré-rédigées et adaptées appuyant la prescription des biosimilaires pour les clientèles des CHU est aussi envisagée. En raison de l'évolution rapide des informations et de la croissance attendue du nombre de biosimilaires sur le marché québécois, le PGTM considère important de se tenir à jour et d'ajuster son

encadrement selon l'évolution de la situation au Québec, les données scientifiques disponibles et les positions d'agences réglementaires.

Conclusion

Les biosimilaires constituent une nouvelle réalité pour les CHU du Québec. De nombreux aspects doivent être considérés dans la mise en place de leur encadrement, et en particulier les aspects légaux, la documentation scientifique, les enjeux cliniques et économiques. La démarche du PGTM a permis de retracer et d'analyser les informations pertinentes ainsi que de formuler des recommandations concernant l'utilisation des biosimilaires dans les CHU québécois.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Available from <https://pgtm.qc.ca>.
2. Santé Canada. Ébauche de la ligne directrice révisée : exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU) ; 2015 [cited 2016 Dec 08]. Available from : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/biolog/submission-seb-exigences-pbu-fra.pdf.
3. Santé Canada. Ligne directrice. Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires. 2016 Nov 14 [cited 2016 Dec 23]. Available from : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2016-fra.pdf.
4. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide sur la substitution en pharmacie. 1994 [cited 2016 Dec 08]. Available from : http://www.opq.org/doc/media/596_38_fr-ca_0_guide_substitution.pdf.
5. Légis Québec. Loi sur la Pharmacie. 2016 [cited 2016 Dec 08]. Available from : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/P-10>.
6. Food and Drug Administration. Information on Biosimilars. 2016 [cited 2016 Dec 08]. Available from : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand-Approved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>.
7. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for Industry. (Draft). January 2017 [cited 2017 Jan 08]. Available from : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>.
8. World Health Organisation. Guidelines on evaluation of Similar Biotechnological Products (SBPs). 2009 [cited 2016 Dec 08]. Available from : http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
9. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. 2014 [cited 2016 Dec 08]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.

10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. 2016 [cited 2016 Dec 08]. Available from : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff-691158e.pdf.
11. Légis Québec. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements 2017 [cited 2017 Mar 01]. Available from : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/S-5,%20r.%205>.
12. Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé. Produits biologiques ultérieurs — Tendances émergentes dans la réglementation et les cadres d'évaluation technologique. Janvier 2014 [cited 2016 Dec 08]. Available from : <https://www.cadth.ca/fr/produits-biologiques-ulterieures-tendances-emergentes-dans-la-reglementation-et-les-cadres>.
13. Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé. Submission guidelines for the CADTH commondrugreview. Août 2014. [cited 2016 Dec 29]. Available from : https://www.cadth.ca/media/cdr/process/CDR_Submission_Guidelines.pdf.
14. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec (INESSS). Généralités sur les biosimilaires. [cited 2016 Dec 29]. Available from : <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/foires-aux-questions-sur-les-medicaments/biosimilaires.html>.
15. Pelletier E, Adé A. Évaluation complète – Biosimilaires. État des connaissances et recommandations. Février 2017. [cited 2017 May 10]. 93 p. 145 réf. : Available from : http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires_EVA_PGTM_version%20finale%2010AVR2017.pdf.
16. Santé Canada. Fiche de renseignements : Médicaments biosimilaires. Version mise à jour le 28 novembre 2016. [cited 2016 Dec 23]. Available from : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/biosimilars-biosimilaires-qa-qr-2017-fra.pdf.
17. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for the healthcare professionals. 36p. 2017. [Cited 2017 Dec 18]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
18. Food and Drug Administration. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register. 2010. H.R. 3590-686-702; 2010. [cited 2016 Dec 08]. Available from : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm216146.pdf>.
19. Marin JG, Leung M, Lo C, *et al.* Efficacy and safety date of subsequent entry biologics pertinent to nephrology practice : a systematic review. Canadian Journal of Kidney Health and Disease ; 2014 : 1 : 1-13. [cited 2016 Dec 08]. Available from : <http://www.cjkhd.org/content/1/1/34>.
20. Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Modèle d'intervention clinique (MIC). Évaluation complète des biosimilaires. État des connaissances et recommandations CHU du Québec – Février 2017. 7 p. [cited 2017 May 10]. Available from : http://pgtm.org/documentation/FSW/MIC_%20Biosimilaires_%C3%A9valuation%20compl%C3%A8te_20170303.pdf.

Annexe 1. Modèle d'intervention clinique (MIC) du PGTM – Biosimilaires [20]

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

Annexe 1. (Suite)

2. Les éléments à considérer en faveur d'une substitution, et d'une interchangeabilité sont les suivants :
 - 2.1. Patients naïfs
 - 2.2. Biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire
 - 2.3. Patients déjà sous traitement à condition que les analyses des données probantes soient jugées satisfaisantes par le comité de pharmacologie et par les équipes médicales concernées. En particulier :
 - 2.3.1. Absence de données suggérant des différences significatives au niveau de l'efficacité et de l'innocuité
 - 2.3.2. Données disponibles applicables à la population
 - 2.3.3. Disponibilité de données supportant la substitution
 - 2.3.4. Produit biologique au profil immunogène faible
 - 2.3.5. Disponibilité d'une mesure objective de l'efficacité (ex. : glycémie, compte absolu des neutrophiles)
3. Dans l'attente de données supplémentaires ou d'observations provenant de l'expérience clinique décrivant les impacts de l'alternance ou de l'interchangeabilité, les CHU devraient user de prudence et prévoir un plan de minimisation des risques de l'alternance ou de l'interchangeabilité. Quelques éléments qui peuvent être considérés sont :
 - 3.1. La minimisation de ces risques devrait faire partie des arguments discutés lors des appels d'offres pour les CHU d'une région donnée. Pour diminuer les risques associés à la cohabitation de plusieurs biosimilaires et PBR sur le marché québécois, les CHU pourraient envisager de ne sélectionner qu'un seul produit (ou un nombre minimal de produits) offert à ses clientèles. La concordance avec les choix disponibles dans le milieu communautaire devrait être aussi considérée
 - 3.2. La procédure d'utilisation exceptionnelle du médicament en possession du patient pourrait être appliquée, par exemple :
 - 3.2.1. Biosimilaire pour lequel l'évaluation ne reconnaîtrait pas l'alternance ou l'interchangeabilité chez des patients déjà sous traitement
 - 3.2.2. Patient ayant été soumis à une substitution récente
 - 3.3. Pour diminuer les risques lors de la poursuite de traitement au congé du patient, une ordonnance de départ portant la mention de poursuivre le produit utilisé lors de l'hospitalisation peut être utilisée. (« Ne pas substituer »)
4. Surveillance clinique après une substitution : une procédure uniformisée pour tout biosimilaire nouvellement inscrit. Critères objectifs d'efficacité et d'innocuité
5. Informations aux prescripteurs et aux patients :
 - 5.1. Des outils d'information destinés aux patients et aux prescripteurs peuvent être utilisés (ex. : note uniformisée, bulletin)
6. Nomenclature : les CHU doivent déterminer une règle de nomenclature permettant de distinguer tout biosimilaire de son PBR. Ex. : nom générique auquel est ajouté le nom du produit entre parenthèses
7. Traçabilité : les CHU doivent s'assurer que la règle de nomenclature est appliquée tout au long du circuit du médicament
8. Suivis : en raison de l'évolution rapide des informations concernant les biosimilaires, les CHU devraient se tenir au courant des :
 - 8.1. Modifications au niveau des politiques et prises de position des agences réglementaires
 - 8.2. Reconnaissance de « l'interchangeabilité » de chaque biosimilaire obtenant une AMM, ou observations tirées de l'expérience clinique
 - 8.3. Données cliniques disponibles
 - 8.4. Une veille centralisée pourrait être mise en place
9. Communication des CHU aux organismes réglementaires ou d'évaluation québécois pour leur faire part de leurs préoccupations, dont le besoin d'une politique de substitution des biosimilaires distincte de la politique applicable aux génériques et de recommandations précises quant à l'interchangeabilité