

Recherche de littérature concernant l'interchangeabilité et les substitutions multiples d'infliximab et de filgrastim

Centre d'information pharmaceutique

9 décembre 2021

Valérie Phaneuf, B.Pharm (CIUSSS-NIM)

Révisé par :

Ghislain Bérard, B.Pharm, M.Sc. (CIUSSSE-CHUS)

TABLE DES MATIÈRES

En rafale : La perspective des cliniciens québécois et celle des sociétés savantes	2
Stratégie de recherche de littérature concernant l'interchangeabilité et les substitutions multiples d'infliximab et de filgrastim	3
Données de substitution (simple et multiples) de l'infliximab ou le filgrastim vers un biosimilaire.....	4
Trois revues systématiques portant plus spécifiquement sur l'arthrite rhumatoïde.....	7
Position des sociétés savantes.....	8
Substitution automatique : état de la situation en Europe, aux États-Unis, en Australie et au Japon	10
Perspective réglementaire concernant la sécurité, l'immunogénicité et l'interchangeabilité des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion	12
Points-clés	13
Références	15

Notez bien que nous avons apporté un soin particulier à l'élaboration de ce document. Cependant, considérant le fait que l'information est en constante évolution, les auteurs, le CIP, et le département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal, déclinent toute responsabilité pour toute information désuète en raison de nouvelles découvertes, toute omission ou erreur, ainsi que toute interprétation ou application erronée des informations.

RECHERCHE DE LITTÉRATURE CONCERNANT L'INTERCHANGEABILITÉ ET LES SUBSTITUTIONS MULTIPLES D'INFLIXIMAB ET DE FILGRASTIM :

En guise d'introduction, pour un tour d'horizon de l'état des connaissances concernant la substitution et l'interchangeabilité des médicaments biologiques, se référer aux documents de l'INESSS de juin 2020 :

Afin d'évaluer l'innocuité de la substitution des médicaments biologiques, l'INESSS a procédé à des revues systématiques effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, **de 2006** (date de commercialisation des premiers biosimilaires) **jusqu'en décembre 2019**, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques publiées sur le sujet.

Pour l'information détaillée, consulter : État des connaissances : Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques ⁽¹⁾

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Biosimilaires_EC.pdf

Pour un survol rapide, consulter l'Outil de transfert des connaissances : Coup d'œil sur l'État des connaissances : Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques ⁽²⁾

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/CoupDoeil_Medicaments_biologiques.pdf

Voici un extrait de la page 4 du document Coup d'œil résumant bien l'état des connaissances au sujet de l'interchangeabilité des médicaments biologiques avec leurs biosimilaires:

EN RAFALE : LA PERSPECTIVE DES CLINIENS QUÉBÉCOIS ET CELLE DES SOCIÉTÉS SAVANTES

- L'usage préférentiel des biosimilaires chez le patient naïf est généralement accepté.
- La substitution médicale chez le patient traité est généralement acceptée.
- La substitution non médicale chez le patient traité n'est généralement pas acceptée, autant par les sociétés savantes que par les cliniciens québécois, principalement en raison des inquiétudes suivantes:
 - les essais cliniques de qualité visant à évaluer les effets provoqués par la substitution d'un médicament biologique de référence par son biosimilaire sont peu nombreux;
 - les options thérapeutiques sont limitées advenant une perte d'efficacité du médicament biologique, notamment en gastroentérologie;
 - le manque d'études portant sur des personnes qui présentent des comorbidités ou de la comédication;
 - l'effet important de la perte d'efficacité d'un traitement dans le cas de certaines pathologies (p. ex. cécité, chirurgie majeure, décès) doit être considéré.
- Si une politique de substitution non médicale devait être appliquée, le souhait des cliniciens serait :
 - l'application progressive de la politique, qui devrait d'abord cibler les personnes dont l'état est stable et qui sont sans conditions particulières;
 - l'exclusion initiale de toute politique de substitution des populations pédiatriques, des femmes enceintes et des personnes à haut risque;
 - la mise sur pied d'un comité de révision permettant de faire appel dans certains cas particuliers;
 - l'autorisation de revenir au médicament biologique de référence en cas d'apparition d'effets indésirables ou d'une diminution de l'efficacité du traitement;
 - l'établissement d'un registre qui permettrait la pharmacovigilance et le suivi à long terme des personnes dont le traitement a été remplacé.

- Éléments à considérer dans l'établissement d'une politique de substitution :
 - la substitution non médicale en pharmacie n'est pas acceptée;
 - la possibilité de substitutions multiples entre biosimilaires et médicament de référence;
 - la perte probable des programmes de soutien aux patients;
 - l'augmentation, en établissement, du risque d'erreurs à la suite de l'entreposage de deux molécules ou plus d'une dénomination commune.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE CONCERNANT L'INTERCHANGEABILITÉ ET LES SUBSTITUTIONS MULTIPLES D'INFLIXIMAB ET DE FILGRASTIM :

Recherche Pubmed et Tripdatabase :

- 1) Infliximab, filgrastim, biosimilar, switch, substitution, interchangeability, **jusqu'en août 2021** avec filtres pour : revues systématiques, méta-analyses, études cliniques, lignes directrices cliniques pour toutes indications confondues.
- 2) Tri des articles : seules les revues systématiques et méta-analyses incluant des substitutions simples ou multiples ont été retenues. Les études cliniques n'apportant pas d'information supplémentaire pertinente ou différente des revues systématiques et méta-analyses choisies, elles n'ont pas été incluses dans le résumé.
- 3) **En novembre 2021**, la revue exhaustive par Kurki et al. a été ajoutée au résumé. Cette revue inclut une analyse complète des données d'innocuité et de sécurité à long terme, ainsi que des données sur l'immunogénicité et d'interchangeabilité de tous les anticorps monoclonaux (mAbs) et protéines de fusion biosimilaires approuvés avant août 2020.

Recherche Embase :

- 1) Infliximab, filgrastim, biosimilar, biosimilarity, subsequent entry biologic, switch, substitution, interchangeability, multiple switch, non-medical switch jusqu'en août 2021
- 2) Tri des articles : revues systématiques et méta-analyses devaient inclure des substitutions simples ou multiples

Sélection des articles pour la synthèse :

- Revues systématiques et méta-analyses publiées entre 2017 et 2021 = 7
(*INESSS a fait la revue jusqu'à déc. 2019*)
- **Sociétés savantes :**
Consulter le résumé de leurs positions dans : INESSS États des connaissances, page 48, **Tableau 6** : Positions des différentes sociétés savantes et des différents regroupements sur la substitution médicale (par le médecin) et non médicale (par le gouvernement) d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence chez le patient traité et sur l'interchangeabilité du médicament biologique de référence et du biosimilaire à la pharmacie (sans consentement médical)
 - L'information provenant du Japan College of Rheumatology 2020 (Tanaka 2021) qui n'était pas incluse dans tableau 6 INESSS a été ajoutée ⁽³⁾

DONNÉES DE SUBSTITUTION (SIMPLE ET MULTIPLES) DE L'INFLIXIMAB OU LE FILGRASTIM VERS UN BIOSIMILAIRE:

Quatre revues systématiques de la littérature (Barbier 2020, Cohen 2018, McKinnon 2018 et Allocati 2020) incluant des études sur la substitution d'un produit biologique de référence vers un biosimilaire couvrant plusieurs classes de produits et plusieurs maladies, ont été publiées, mais les conclusions des auteurs sont divergentes.

Premièrement, la revue publiée en 2020 par **Barbier** et collaborateurs, présente une synthèse des études de substitution vers un biosimilaire ou vice versa. Le but était de vérifier si les issues d'efficacité, d'innocuité ou d'immunogénicité du traitement seraient affectées. ⁽⁴⁾

Un total de 178 études (cumulant environ 21 000 patients ayant changé de médicament) dans lesquelles les résultats du passage d'un médicament de référence à un biosimilaire ont été rapportés, a été identifié. Les données proviennent à la fois d'essais contrôlés randomisés et de données probantes du monde réel. ⁽⁴⁾

Cette revue incluait, entre autres, 100 études de **substitution simple** pour l'infliximab et 5 pour le filgrastim, plus **une seule étude de 5 substitutions successives** avec le filgrastim.

De façon globale les auteurs concluent que malgré les limites découlant de l'absence de conception robuste pour la plupart des études et de l'hétérogénéité des méthodes, les données disponibles sur le passage à un biosimilaire n'indiquent pas que le passage d'un biologique de référence à un biosimilaire soit associé à des problèmes majeurs d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité. ⁽⁴⁾

De façon plus spécifique, les auteurs précisent également que la conception de nombreuses études n'est pas suffisamment sensible ou n'est pas assez robuste sur le plan méthodologique pour identifier et, par conséquent, exclure les différences dans la survenue de réactions indésirables rares ou les différences d'efficacité. ⁽⁴⁾

Ils rapportent aussi que certaines études ouvertes et observationnelles ont fait état d'une augmentation des taux d'abandon après une substitution vers un biosimilaire, principalement attribuée à un effet nocebo par les auteurs de ces études. En effet, les informations fournies aux patients peuvent jouer un rôle dans la perception du traitement et par le fait même, son efficacité. Ils soulignent que des professionnels de la santé bien informés devraient conseiller les patients au sujet du produit qu'ils reçoivent en s'appuyant sur des données probantes. Les stratégies atténuant l'effet nocebo peuvent améliorer les résultats des patients et les taux d'abandon. Ils soulignent ainsi que le prescripteur devrait continuer à participer à la décision concernant la substitution et veiller à atténuer l'effet nocebo potentiel. ⁽⁴⁾

Ils précisent d'autre part que les résultats concernant le passage d'un produit à un autre doivent être interprétés en fonction du produit et de la maladie et ne peuvent pas être généralisés à d'autres produits ou à d'autres maladies, étant donné la complexité immunologique des différents produits, des différents états pathologiques et des différents traitements concomitants. Ils donnent l'exemple de produits biologiques tels que l'infliximab et le rituximab, qui sont souvent utilisés en concomitance avec du méthotrexate, ce qui peut limiter une réponse immunogène potentielle. Ils mentionnent la nécessité d'en tenir compte lors de l'extrapolation des résultats d'une substitution à d'autres indications pathologiques en l'absence d'un tel traitement concomitant. ⁽⁴⁾

Cependant, tous les biosimilaires d'un même produit biologique de référence (PBR) ne constituent pas un produit distinct. En effet, certains biosimilaires sont autorisés sous des noms de marque différents mais contiennent exactement le même produit (par exemple, Remsima et Inflectra contiennent tous deux la substance active CT-P13, et Blitzima, Ritemvia, Rituzena et Truxima contiennent CT-P10). Jusqu'à présent, aucune donnée clinique sur la substitution entre biosimilaires du même PBR n'a été identifiée. Afin d'assurer une traçabilité adéquate des produits, il est important de documenter le produit biologique spécifique prescrit, y compris le nom de marque, la dénomination commune internationale (DCI) et le numéro de lot, lors de la prescription de produits biologiques ou de la déclaration de toute réaction indésirable. La pharmacovigilance post-commercialisation demeure essentielle pour les produits de référence et les biosimilaires afin de suivre l'évolution de la sécurité et de l'immunogénicité et de détecter les signaux de sécurité potentiels. ⁽⁴⁾

Étant donné le caractère hétérogène des études laissant place à une certaine marge d'interprétation, ils soulignent qu'il n'est pas surprenant que la question de la substitution d'un produit biologique d'origine vers un biosimilaire soit fortement débattue. ⁽⁴⁾

Globalement, même si un nombre limité d'études sur les substitutions multiples ont été publiées, dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative en termes d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité n'a été signalée dans les études disponibles. ⁽⁴⁾

Deuxièmement, **Cohen** et collaborateurs ont effectué une revue systématique de littérature de 1993 au 30 juin 2017. Les données primaires regroupaient 90 études, 14 225 patients et 7 produits biologiques pour le traitement de 14 affections différentes. ⁽⁵⁾

En date du 30 juin 2017, la grande majorité des études n'avaient pas rapporté de différences en termes de sécurité, d'efficacité ou d'immunogénicité **après une substitution unique** par rapport aux patients qui n'ont pas eu de substitution. **Seules trois études de switch multiple** ont été publiées, **l'une avec un biosimilaire de filgrastim**, la seconde avec un biosimilaire d'étanercept et la troisième avec un biosimilaire d'adalimumab, mais là encore aucune différence n'a été détectée. ⁽⁵⁾

Pour appuyer l'homologation de son **filgrastim** biosimilaire, le promoteur a mené une étude clinique sur l'innocuité et l'efficacité qui **comprendait cinq substitutions successives**. L'étude (n=218) comparait 107 patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient fait l'objet d'une substitution avec 51 patientes qui avaient été traitées de façon continue avec le médicament de référence ou le biosimilaire. Les résultats n'ont montré aucune différence en termes d'efficacité ou de sécurité globale au cours de l'étude. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté dans les quatre bras de l'étude. ⁽⁵⁾

Ils ont conclu que, bien que l'utilisation de chaque produit biologique doive être évaluée individuellement, l'ensemble des données probantes montre que le passage d'un produit biologique d'origine à son biosimilaire n'est pas associé à des problèmes de sécurité liés à l'immunogénicité ou à une diminution de l'efficacité. ^(4,5)

Ils font aussi remarquer un aspect peu discuté dans la littérature au sujet de la crainte d'un risque accru de sécurité pour les patients qui seraient soumis à de multiples substitutions entre le médicament biologique de référence et le biosimilaire. En effet, si le domaine des biosimilaires est nouveau, les médicaments biologiques sont utilisés par les patients depuis des décennies. Les patients ont donc déjà été exposés à des substitutions multiples *de facto* pour de nombreux produits biologiques d'origine après l'introduction d'une ou plusieurs modifications du processus de fabrication, modifiant ainsi légèrement certains attributs du produit. ⁽⁵⁾

À ce propos, Barbier et coll. expliquent que la démonstration de la comparabilité avant et après les changements dans le mode de fabrication, garantit que les produits sont très similaires et permet aux autorités réglementaires de conclure que toute différence observée n'a pas d'impact négatif sur l'efficacité ou la sécurité du produit. **La démonstration de la biosimilarité nécessite généralement une comparaison plus complète que celle qui est exigée suite à un changement dans le processus de fabrication.** ⁽⁴⁾

D'autres études sur les substitutions multiples avec les biosimilaires répondront directement à cette préoccupation, mais à l'heure actuelle pour ces auteurs, rien ne prouve que ces substitutions auront une incidence sur leur sécurité ou leur efficacité. ⁽⁵⁾

Troisièmement, **McKinnon** et collaborateurs ont également effectué une revue systématique des études publiées jusqu'en juin 2017. Leur recherche a permis d'identifier 63 publications primaires couvrant 57 études de substitution. Les études comportant moins de 20 patients ont été exclues. **Dans 50 études** (23 études cliniques et 27 études d'observation), la **raison de la substitution était non médicale**. Sept études (toutes observationnelles) n'ont pas indiqué si les raisons de la substitution étaient médicales ou non médicales. Dans 38 des 57 études, moins de 100 patients ont eu une substitution. Le suivi après la substitution a dépassé un an dans huit des 57 études. Sur les 57 études, 33 comprenaient une analyse statistique de l'activité de la maladie ou des issues pour les patients. La majorité de ces études n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les groupes pour les principaux paramètres d'efficacité (sur la base de $P < 0,05$ ou de plages d'acceptation prédéfinies), bien que certaines études aient observé des changements pour certains paramètres. La plupart des études ont rapporté des profils de sécurité similaires entre les groupes. Cette revue incluait **6 études cliniques randomisées contrôlées pour la substitution non-médicale de l'infliximab** (substitution simple) et 3 pour le **filgrastim** (dont une étude avec 5 substitutions successives). ⁽⁶⁾

Contrairement aux deux revues systématiques précédentes (Barbier et Cohen), McKinnon conclut qu'il existe d'importantes lacunes en matière de preuves concernant la sécurité de la substitution entre les produits biologiques et leurs biosimilaires. Ils ont souligné que des essais cliniques et des études de pharmacovigilance suffisamment puissants et analysés statistiquement de manière appropriée, avec des substitutions multiples et des suivis à long terme étaient nécessaires pour soutenir la prise de décision concernant la substitution à un biosimilaire. Dans l'intervalle, la substitution devrait rester une décision clinique prise par le médecin traitant et le patient sur la base des données disponibles et sur le profil du patient. ⁽⁶⁾

Finalement en 2020, **Allocati** et collaborateurs ont publié une **revue systématique de littérature**, dont la question était: chez les personnes de tous âges sous traitement actif pour des maladies rhumatismales, des maladies dermatologiques et des maladies inflammatoires de l'intestin avec des médicaments biologiques de la classe des anti-TNF (étanercept, **infliximab**, adalimumab), est-ce que la substitution par leur biosimilaire (OU le passage d'un biosimilaire à un autre du même médicament biologique) par rapport à l'absence de substitution affecte la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité du traitement ? ⁽⁷⁾

Le **but était de renseigner le Comité d'experts de l'OMS**, chargé de formuler des recommandations sur l'interchangeabilité des produits biosimilaires. Les directives fournies par l'OMS et son Comité d'experts aident les pays à faire des choix fondés sur des données probantes, en temps opportun et en connaissance de cause lorsqu'ils envisagent d'inscrire des médicaments biologiques et biosimilaires sur leurs listes nationales. Ce rapport comprend un examen complet des études qui ont évalué les issues

d'une substitution entre les médicaments biologiques et leurs biosimilaires et porte essentiellement sur les traitements retenus par le Comité d'experts de la liste des médicaments essentiels (WHO EML 2019). (Allocati 2020) La démarche générale de ce rapport était de résumer les données probantes permettant de comprendre les enjeux et les barrières à l'interchangeabilité complète pour favoriser un accès plus large à des médicaments biologiques abordables et à leurs biosimilaires. ⁽⁷⁾

Les auteurs ont recensé 56 publications répondant aux critères de la question entre octobre 2017 et octobre 2020. Ils ont retenu 7 revues systématiques (**6 incluait l'infliximab** et une l'étaanercept), 14 études randomisées contrôlées (**7 sur l'infliximab**, 6 sur l'adalimumab, et une seule sur l'étaanercept), 11 études de prolongation ouvertes et 3 études de cohortes. ⁽⁷⁾

Chez la population adulte, les auteurs ont trouvé des preuves cohérentes que la substitution des médicaments biologiques anti-TNF par leurs biosimilaires n'affecte pas la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité du traitement. **Notons que 6 revues systématiques et 7 études randomisées contrôlées (ECR) incluaient l'infliximab.** Ils ajoutent qu'une quantité substantielle de preuves provenant d'ECR est disponible pour l'infliximab et l'adalimumab indiquant que le maintien du médicament d'origine ou la **substitution par un biosimilaire n'entraîne pas de différences en termes de réponse, de développement d'ADA (anticorps anti-médicament) ou d'abandon.** La **certitude de ces estimations a été jugée élevée pour les trois critères.** Les extensions ouvertes à long terme des essais pivots ont confirmé que la substitution par un biosimilaire et la poursuite du traitement par le médicament biologique d'origine étaient équivalentes. ⁽⁷⁾

Trois revues systématiques portant plus spécifiquement sur l'arthrite rhumatoïde

Corée :

En 2021, Kim et collaborateurs ont publié une revue systématique analysant les **données probantes provenant du monde réel** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthropathie, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique. L'intervalle de temps sur lequel la recherche a été effectuée n'a pas été précisé dans l'article. Les sources des données des **18 études portant sur l'infliximab** étaient variées : registres publics, études observationnelles, études post-marketing, études prospectives et rétrospectives, etc. La plupart des données du monde réel sur la substitution des biosimilaires d'infliximab montraient que l'immunogénicité avant et après la substitution aux biosimilaires était similaire, et n'était pas associée à une variation de la réponse ou à l'abandon du traitement. Cependant, certaines études ont rapporté un risque plus élevé d'échec ou d'abandon du traitement. Dans ces études, la raison la plus fréquemment rapportée pour l'abandon du traitement n'était pas la flambée objective de la maladie, mais la perception du patient concernant le manque d'efficacité et le niveau d'activité de la maladie restée largement inchangée, possiblement attribuable à l'effet nocebo. Pour minimiser l'effet nocebo, les auteurs recommandent donc que les cliniciens s'efforcent d'améliorer la communication avec les patients en leur présentant les avantages du biosimilaire (comme le coût et la sécurité du traitement). ⁽⁸⁾

Japon :

En 2020, Tanaka et collaborateurs ont publié une revue systématique de la littérature incluant une méta-analyse (de janvier 2013 à décembre 2018) portant sur **l'usage des biosimilaires dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde** en vue de la mise à jour 2020 des directives de pratique clinique du *Japan College of rheumatology*. Sur les 17 essais randomisés contrôlés, **6 portaient sur l'infliximab**, 5 sur l'étaanercept et 6 sur l'adalimumab. ⁽³⁾

Ils ont conclu sur deux aspects cliniques : premièrement que l'efficacité et l'innocuité des biosimilaires étaient équivalentes à celles des biologiques de référence chez les patients avec une activité de la maladie modérée à sévère et deuxièmement, que le passage d'un produit biologique de référence à un biosimilaire était aussi utile que le fait de continuer avec le produit de référence. ⁽³⁾

Malgré ces conclusions rassurantes, ils recommandent tout de même que le passage à un biosimilaire ne soit envisagé que lorsque les conditions suivantes sont remplies : l'activité de la maladie est stable avec rémission ou faible activité de la maladie avec l'utilisation des biologiques de référence, et les patients atteints souhaitent passer au biosimilaire. ⁽³⁾

Europe :

En 2020, une revue systématique portant sur **l'ensemble des traitements contre l'arthrite rhumatoïde** a été publiée en vue de la mise à jour des directives cliniques de la ligue Européenne Contre le Rhumatisme (EULAR). ⁽⁹⁾

L'analyse **incluait des essais concernant les biosimilaires** et se résume comme suit : 24 essais de non-infériorité (12 avec un faible risque de biais) ont étudié la bioéquivalence des DMARDs biosimilaires par rapport à leurs produits biologiques de référence respectifs. Tous ont montré des résultats concluants et comparables, quel que soit l'agent thérapeutique (adalimumab, étanercept, **infiximab** et rituximab). ⁽⁹⁾

Le passage d'un biologique de référence à un biosimilaire n'a révélé aucune modification de l'efficacité dans les essais portant sur **un** biosimilaire d'adalimumab, **trois** d'étanercept et **deux d'infiximab**. ⁽⁹⁾

POSITION DES SOCIÉTÉS SAVANTES :

La position des sociétés savantes a été revue de façon exhaustive par l'INESSS en 2020. Pour plus d'information consulter : État des connaissances : Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques, tableau 6, page 48. ⁽¹⁾

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Biosimilaires_EC.pdf

Voici le résumé des 33 documents retenus par l'INESSS présentant des prises de position de sociétés savantes et 4 guides de pratique clinique permettant de dégager les principaux constats suivants : (p.50 du document de l'INESSS)

- L'usage préférentiel des biosimilaires chez le patient naïf est généralement **accepté**.

- La substitution **médicale** chez le patient traité est généralement **acceptée**, avec quelques particularités soulevées par certaines sociétés.

- La substitution **non médicale** chez le patient traité n'est généralement **pas acceptée**.
En revanche, pour les pays en processus d'implantation d'une stratégie de substitution non médicale, les sociétés savantes proposent :

- En rhumatologie :
 - de ne pas perturber un traitement efficace ;
 - de donner un préavis suffisant au patient et au médecin pour permettre une discussion éclairée entre les deux parties ;

- d'avoir la possibilité de reprendre la thérapie initiale si des effets secondaires importants sont rapportés avec le biosimilaire;
- d'instaurer un mécanisme permettant de refuser la substitution dans certains cas ;
- de faire la substitution sous surveillance médicale.

- En gastroentérologie :

- d'attendre la fin des six premiers mois de traitement avant la substitution.

- En oncologie :

- d'appliquer les politiques de substitution non médicale de façon sélective, par exemple seulement pour certains groupes de patients qui répondent à tous les critères de sécurité d'usage pour le biosimilaire (même voie d'administration ou même pathologie testée que pour le médicament biologique de référence).

L'interchangeabilité des médicaments biologiques de référence et des biosimilaires n'est généralement **pas acceptée** par les sociétés savantes, sauf lorsque des processus clairs sont mis en place par les organismes réglementaires pour reconnaître le caractère interchangeable d'un biosimilaire et d'un médicament biologique de référence.

La pharmacovigilance est primordiale dans l'implantation de la substitution non médicale et de l'interchangeabilité.

Information concernant le Japon, non comprise dans tableau 6 de l'INESSS

- Japan College of Rheumatology 2020 : les lignes directrices du JCR ont été publiés en 2020, mais seulement disponibles en japonais. Leur position s'aligne sur celles des sociétés savantes recensées par l'INESSS. ⁽³⁾
 - Société : Japan college of rheumatology
 - Substitution médicale : oui
 - Substitution non médicale : non
 - Interchangeabilité : non

SUBSTITUTION AUTOMATIQUE : état de la situation en Europe, aux États-Unis, en Australie et au Japon

L'**interchangeabilité** est un terme réglementaire désignant l'attente qu'un médicament biosimilaire présente la même sécurité et la même efficacité que le médicament biologique de référence et produira le même effet clinique. ⁽¹⁰⁾

La **substitution automatique** est le fait de dispenser un médicament au lieu d'un autre médicament équivalent et interchangeable au niveau de la pharmacie sans consulter le prescripteur. ^(4, 10)

Europe :

Les pratiques de substitution et la définition de l'interchangeabilité ne sont pas réglementées au niveau de l'UE, car les pratiques de prescription relèvent de la responsabilité des différents États membres de l'UE. ^(4, 10)

Par ailleurs, plusieurs régulateurs nationaux indiquent que la substitution d'un médicament biologique de référence par son biosimilaire est jugée appropriée, à condition qu'elle soit effectuée sous la supervision du prescripteur, que le patient soit correctement informé, qu'il fasse l'objet d'un suivi clinique et que la traçabilité des produits soit assurée. ⁽⁴⁾

En **France**, une législation permettant la substitution lors de l'initiation du traitement avait été introduite en 2014, ⁽¹¹⁾ mais n'a jamais été appliquée, et a finalement été supprimée par la Sécurité Sociale en 2020. ⁽¹⁴⁾

En **Pologne**, il n'y a pas de réglementation spécifique interdisant la substitution des biosimilaires, de sorte que la substitution se fait en pratique. ⁽¹¹⁾

États-Unis:

Aux États-Unis, la FDA a créé une voie réglementaire particulière pour l'évaluation scientifique de l'interchangeabilité. Un produit interchangeable doit répondre à des exigences supplémentaires en plus d'être autorisé en tant que biosimilaire. ^(4, 10)

Le premier biosimilaire ayant obtenu le statut officiel « d'interchangeable » par la FDA est le Cyltezo (adalimumab). Ce produit a été initialement approuvé par la FDA en tant que biosimilaire en 2017. Boehringer Ingelheim a prévu une date de lancement au 1er juillet 2023. ⁽¹⁵⁾

Alors que la désignation d'interchangeabilité aux États-Unis régit la substitution automatique des biosimilaires au niveau de la pharmacie (conformément à la législation de l'État), cela peut donner l'impression générale, dans la communauté des soins de santé, que certains biosimilaires "ordinaires" pourraient ne pas être interchangeables. ⁽¹²⁾ Il faut noter que le contexte législatif américain est particulier, en raison du contexte des poursuites judiciaires.

Australie :

De son côté, le gouvernement australien s'est engagé à favoriser l'augmentation de l'usage des biosimilaires. Le Comité consultatif nommé Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), dont le rôle principal est de recommander les médicaments à subventionner par le gouvernement, peut approuver les médicaments en tant qu'équivalents de marque. Les équivalents de marque peuvent être

substitués par un pharmacien au moment de la dispensation. Toutefois, certaines mises en garde s'appliquent ; le **prescripteur**, le **pharmacien** et le **patient** sont **tous impliqués dans la décision finale** concernant le choix du médicament que le patient reçoit. ⁽¹¹⁾

Japon :

Contrairement aux USA, le Japon, n'a pas de réglementation sur l'interchangeabilité. Cependant, **la substitution automatique n'est pas autorisée**, car les produits biologiques doivent être prescrits par le nom exact, alors que les noms « non brevetés » des biosimilaires doivent inclure le mot supplémentaire « biosimilaire » comme préfixe au produit de référence pour le distinguer, ce qui empêche la substitution automatique. ⁽¹⁰⁾

PERSPECTIVE RÉGLEMENTAIRE CONCERNANT LA SÉCURITÉ, L'IMMUNOGÉNÉICITÉ ET L'INTERCHANGEABILITÉ DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET DES PROTÉINES DE FUSION

Kurki et al. ont publié la **première analyse complète des données d'innocuité et de sécurité à long terme, ainsi que des données sur l'immunogénicité et d'interchangeabilité de tous les anticorps monoclonaux (mAbs) et protéines de fusion biosimilaires approuvés avant août 2020**. Cette revue exhaustive a été faite à partir des rapports d'évaluation publics européens (EPAR) et des rapports de surveillance de la sécurité post-commercialisation de l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'objectif de cette étude était de fournir des informations objectives aux prescripteurs et aux décideurs. ⁽¹³⁾

Les données de **préautorisation** des EPAR (six adalimumabs biosimilaires différents, **trois infliximabs**, trois étanercept, trois rituximabs, deux bevacizumabs et six trastuzumabs) ont révélé que la **fréquence des effets indésirables était comparable entre les biosimilaires et leurs produits de référence** relativement aux effets indésirables liés au traitement ayant entraîné **l'arrêt du biosimilaire** ou le **décès**, aux effets indésirables **graves** et aux effets indésirables à **caractère immunitaire**. ⁽¹³⁾

Leur analyse **souligne l'excellent bilan de sécurité des biosimilaires approuvés par l'UE**. En effet, des données de **surveillance post-commercialisation, incluant jusqu'à 7 ans de suivi, n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique aux biosimilaires** (c'est-à-dire non connu pour le produit de référence), **malgré un total de plus d'un million d'années-patients**. Bien que des essais de substitution clinique ne soient pas requis pour les exigences d'approbation réglementaire en Europe, et que l'EMA ne conclue pas à l'interchangeabilité des biosimilaires, les données de substitution clinique sont souvent fournies dans les soumissions réglementaires sous la forme d'extensions d'études pivots comparatives d'efficacité et de sécurité et sont, en tant que telles, rapportées dans les EPAR (rapports d'évaluation publics européens). **L'analyse des données de substitution** incluses dans l'EPAR a montré que, conformément aux examens publiés sur les études de substitution clinique, **les substitutions uniques ou multiples entre les médicaments d'origine et les biosimilaires n'ont pas eu d'impact négatif sur l'efficacité, la sécurité ou l'immunogénicité**. ⁽¹³⁾

Les auteurs précisent que les questions relatives à la substitution entre les biosimilaires d'un même produit de référence sont principalement centrées sur la **Crainte d'induire une immunogénicité et/ou une perte d'efficacité**, bien que ça n'ait pas été documenté dans des articles bien validés. Certains auteurs **demandent davantage d'essais cliniques systématiques de substitution** alors que des **essais cliniques en tête-à-tête entre les biosimilaires d'un même produit de référence sont peu probables**, pour des raisons financières et scientifiques. En effet, étant donné les **différences minimales entre les biosimilaires et leurs produits de références**, pour que de **tels essais cliniques soient scientifiquement significatifs, il faudrait inclure un très grand nombre de patients**, ce qui les rendrait financièrement inabordables. Ils soutiennent également que de continuer de demander des essais systématiques de substitution pourrait même être considéré comme contraire à l'éthique et comme un gaspillage de ressources cliniques rares. ⁽¹³⁾

Ils soulignent qu'un **message réglementaire clair sur l'interchangeabilité des biosimilaires est un élément essentiel pour favoriser une plus large acceptation, par les professionnels de la santé**. Les lignes directrices et les prises de position des sociétés savantes devraient être régulièrement mises à jour pour refléter l'évolution de l'expérience réglementaire et clinique des biosimilaires. Les agences nationales du médicament devraient également mettre à jour leurs sites Internet et fournir des énoncés clairs sur les biosimilaires et leur utilisation afin d'aider non seulement les associations médicales et les prescripteurs mais aussi les décideurs à prendre des décisions appropriées. ⁽¹³⁾

Ainsi, avec plus de 2 milliards de jours-patients traités avec des biosimilaires approuvés par l'UE, sans aucun événement indésirable grave, **et une analyse de plus d'un million d'années-patients de données de sécurité ne soulevant aucun problème de sécurité**, tel que présenté par Kurki et al, l'expérience clinique abondante avec les biosimilaires soutient cette approche. ⁽¹³⁾

Ils concluent qu'après 15 ans de commercialisation des biosimilaires en Europe, grâce aux progrès de la science et à la maturité de l'expérience, il existe un élan opportun et nécessaire pour créer une position scientifique européenne commune sur l'interchangeabilité. Ce faisant, les systèmes de santé pourront profiter des avantages sociétaux offerts par la concurrence des biosimilaires. ⁽¹³⁾

POINTS-CLÉS :

- Sur la base des données actuellement disponibles, soit plus de 170 études couvrant différentes molécules dans différentes classes thérapeutiques, il n'existe pas de données robustes indiquant que la substitution d'un produit biologique de référence à un biosimilaire soit associée à des problèmes majeurs d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité. ⁽⁴⁾

Ceci dit, il est nécessaire d'apporter quelques nuances :

- De façon globale, la plupart des études n'ont évalué qu'une **substitution simple** d'un produit biologique de référence à un produit biosimilaire. ^(4,5,6)
- Il existe un **nombre limité d'études sur la substitution multiple** et l'information sur la substitution entre les biosimilaires pour le même produit biologique de référence est jusqu'à présent rare ou inexistante. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative en matière d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité n'a été signalée dans les études disponibles sur la substitution multiple. ^(4, 6)
- En raison de la petite taille de l'échantillon et de la période de suivi généralement de courte durée, la plupart des études répertoriées ne sont toutefois **pas suffisamment sensibles pour détecter et, par conséquent, exclure les réactions indésirables rares**. ⁽⁴⁾
- La plupart des données actuellement disponibles font référence à la substitution des anti-TNF et, plus précisément, de l'infliximab, comme produit biologique de référence, au CT-P13 (Remsima/Inflectra). ⁽⁴⁾
- Concernant les **substitutions successives multiples**, seulement une étude portant sur le filgrastim avec 5 substitutions et quelques études avec l'infliximab incluant deux substitutions ont été répertoriées.
- Trois revues systématiques concluent que, pour les produits étudiés, bien que la décision de substituer doive être prise au niveau individuel et de façon spécifique à chaque produit, **une substitution unique du produit d'origine à un biosimilaire n'est pas intrinsèquement liée à une augmentation des problèmes d'immunogénicité, de sécurité ou d'efficacité**. ^(4,5,6)
- Toute décision de substitution devrait impliquer le prescripteur et une attention particulière devrait être accordée à **l'atténuation d'un effet nocebo potentiel**. ^(3, 4, 8, 11, 12)
- Barbier et coll. soulignent que les **résultats concernant le passage d'un produit à un autre doivent être interprétés en fonction du produit et de la maladie** et ne peuvent pas être généralisés à d'autres produits ou à d'autres maladies, étant donné la complexité immunologique des différents produits, les différents états pathologiques et les différents traitements concomitants. Ils donnent l'exemple de **l'infliximab et du rituximab**, qui sont **souvent utilisés en concomitance avec du méthotrexate, ce qui peut limiter une réponse immunogène potentielle**. Ils mentionnent la nécessité d'en tenir compte lors

de l'extrapolation des résultats d'une substitution à d'autres indications pathologiques en l'absence d'un tel traitement concomitant. ⁽⁴⁾

- Allocati et al. ont trouvé des preuves cohérentes, chez la population adulte, confirmant que la substitution des médicaments biologiques anti-TNF par leurs biosimilaires n'affecte pas la **sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité** du traitement. **Notons que 6 revues systématiques et 7 études randomisées contrôlées (ECR) incluaient l'infliximab.** Ils ajoutent qu'une quantité substantielle de preuves provenant d'ECR est disponible pour l'infliximab et l'adalimumab indiquant que le maintien du médicament d'origine ou la **substitution par un biosimilaire n'entraîne pas de différence en termes de réponse, de développement d'ADA** (anticorps anti-médicament) ou d'**abandon**. La **certitude de ces estimations a été jugée élevée pour les trois critères.** Les extensions ouvertes à long terme des essais pivots ont confirmé que la substitution par un biosimilaire et la poursuite du traitement par le médicament biologique d'origine étaient équivalentes. ⁽⁷⁾
- Plus récemment, en 2021, Kurki et al. ont publié une revue complète des **données d'innocuité et de sécurité à long terme, ainsi que des données sur l'immunogénicité et d'interchangeabilité de tous les anticorps monoclonaux (mAbs) et protéines de fusion biosimilaires approuvés avant août 2020.** ⁽¹³⁾

Leur analyse **souligne l'excellent bilan de sécurité des biosimilaires approuvés par l'UE.** En effet, les données de **préautorisation** ont révélé que la **fréquence des effets indésirables liés au traitement était comparable entre les biosimilaires et leurs produits de référence** relativement aux effets indésirables liés au traitement. De plus, des données de **surveillance post-commercialisation, incluant jusqu'à 7 ans de suivi, n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique aux biosimilaires** (c'est-à-dire non connu pour le produit de référence), **malgré un total de plus d'un million d'années-patients.** L'**analyse des données de substitution** incluses dans l'EPAR a montré que **les substitutions uniques ou multiples entre les médicaments d'origine et les biosimilaires n'ont pas eu d'impact négatif sur l'efficacité, la sécurité ou l'immunogénicité.** ⁽¹³⁾

Ils font ressortir qu'étant donné les **différences minimales entre les biosimilaires et leurs produits de références, il faudrait inclure un très grand nombre de patients** pour que des **essais cliniques comparatifs soient scientifiquement significatifs**, ce qui les rendrait financièrement inabornables. Ils soutiennent également que de continuer de demander des essais systématiques de substitution pourrait même être considéré comme contraire à l'éthique et comme un gaspillage de ressources cliniques rares. ⁽¹³⁾

Ils concluent qu'un **message réglementaire clair sur l'interchangeabilité des biosimilaires est un élément essentiel pour favoriser une plus large acceptation, par les professionnels de la santé.** ⁽¹³⁾

- **En résumé,** la recherche n'a pas permis de trouver d'étude appuyant les substitutions non-médicales à répétition, qui pourraient survenir dans un contexte de monde réel. L'ensemble des données retrouvées concordent généralement avec les résultats de l'INESSS, tels que publiés en 2020. Même si certains auteurs considèrent que les données sont rassurantes, tandis que d'autres concluent que davantage d'études sont nécessaires pour appuyer la substitution non-médicale ; la plupart des auteurs soulignent l'importance de la décision partagée entre le médecin et le patient, de l'individualisation du traitement, ainsi que des mesures d'atténuation d'un effet nocebo potentiel.

RÉFÉRENCES

- (1) Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. État des connaissances rédigé par Isabelle Dufort, Émilie Viel et Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS; 2020. 79 p.
- (2) Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Coup d'œil. Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. État des connaissances rédigé par Isabelle Dufort, Émilie Viel et Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS; 2020. 6 p.
- (3) Tanaka E, Kawahito Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Kaneko Y, Tamai H, Seto Y, Morinobu A, Sugihara T, Murashima A, Kojima M, Mori M, Ito H, Kojima T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Nakayama T, Yamanaka H, Harigai M. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021 Apr 6:1-13.
- (4) Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;108(4):734-755.
- (5) Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478.
- (6) McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, Prins JB. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2018 Feb;32(1):27-52.
- (7) Allocati E, Gerardi C, Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS*, Outcomes of switching from anti-TNF biologic drugs to their biosimilars: A systematic review final report November 2020
- (8) Kim JW, Jung JY, Suh CH. Real-world observational study of biosimilars in inflammatory arthritis treatment: a systematic literature review. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Jan;21(1):57-73.
- (9) Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, McInnes IB, Bijlsma JWJ, Burmester GR, de Wit M, Falzon L, Landewé R. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):744-759.
- (10) Bennett CL, Schoen MW, Hoque S, Witherspoon BJ, Aboulafia DM, Hwang CS, Ray P, Yarnold PR, Chen BK, Schooley B, Taylor MA, Wyatt MD, Hrushesky WJ, Yang YT. Improving oncology biosimilar launches in the EU, the USA, and Japan: an updated Policy Review from the Southern Network on Adverse Reactions. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12): e575-e588.
- (11) O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;75(1):1-11.
- (12) Barbier L, Vulto AG. Interchangeability of Biosimilars: Overcoming the Final Hurdles. *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1897-1903.

- (13)Kurki P, Barry S, Bourges I, Tsantili P, Wolff-Holz E. Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1881-1896.
- (14)Anonyme. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution. *Ordre National des Pharmaciens*. Communiqué du 12 février 2020. [En ligne] (consulté le 24 août 2021) Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>
- (15)Hagen T. Biosimilar October News Roundup: An Interchangeable Biosimilar Approval and More. *AJMC*, The center for biosimilars. November 3, 2021. [En ligne] (consulté le 10 novembre 2021). Disponible : <https://www.centerforbiosimilars.com/view/biosimilar-october-news-roundup-an-interchangeable-biosimilar-approval-and-more>