

# Comparaison du cadre juridique et des prises de position des agences réglementaires sur les médicaments biosimilaires : que doivent savoir les pharmaciens canadiens ?

Adé A<sup>1</sup>, Pelletier E<sup>1</sup>, Bussièrès JF<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

## Contexte

Un médicament biosimilaire est un produit similaire à un produit biologique de référence. À la différence des médicaments génériques, les médicaments biosimilaires présentent une complexité structurale et un processus de fabrication plus complexe.

## Objectifs

Comparer le cadre juridique et les prises de position des principales agences réglementaires sur les médicaments biosimilaires.

## Méthodologie

Étude descriptive et comparative

Revue du cadre juridique et des prises de position de quatre agences réglementaires au 26-01-2017

- ◆ Canadienne (Santé Canada)
- ◆ Américaine : Food and Drug Administration (FDA)
- ◆ Européenne : European Medicine Agency (EMA)
- ◆ Française : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Comparaison du cadre juridique et des prises de position des agences selon 10 variables

- Terminologie, définition de médicament biosimilaire et de médicament biologique de référence, données non cliniques et cliniques incluant l'immunogénicité, substitution automatique et règles de substitution, extrapolation de données, nomenclature et pharmacovigilance.
- Les similitudes et différences ont été identifiées.

**Références** : <sup>1</sup> Santé Canada. Ligne directrice : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires. 2016.

<sup>2</sup> Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference. 2015.

<sup>3</sup> European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. 2014; tous les textes sont en anglais ; nous proposons une traduction libre des principaux éléments

<sup>4</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires 2016.

Autres références disponibles sur demande.

## Résultats

Agences	Terminologie	Définition du médicament biosimilaire	Définition du médicament biologique de référence	Données non cliniques requises	Données cliniques requises (incluant les données d'immunogénicité)	Substitution automatique et règles de substitution	Extrapolation des données à d'autres indications	Nomenclature	Pharmacovigilance
<b>Santé Canada<sup>1</sup></b>	Médicament biologique biosimilaire Anciennement Produit biologique ultérieur (PBU)	« Médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché suite à une version déjà autorisée au Canada, et dont la similarité à un médicament biologique de référence a déjà été démontrée ».	« Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble complet de données cliniques, non cliniques ».	Lorsque la similarité a bien été établie au moyen d'études structurales et fonctionnelles, et lorsque des études mécanistiques in vitro étendues indiquent une similarité, des études non cliniques in vivo peuvent ne pas être nécessaires.	L'objet du programme clinique est de montrer qu'il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.  L'étude comparative sur l'immunogénicité a pour but d'écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives en ce qui a trait à l'immunogénicité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.	Santé Canada n'est pas favorable à la substitution automatique d'un produit biologique ultérieur par son médicament biologique de référence. L'autorisation d'un médicament biosimilaire par Santé Canada n'est pas une déclaration d'équivalence au médicament biologique de référence. L'autorisation de déclarer deux produits interchangeables revient à chaque province et territoire en fonction de ses propres règles.	Santé Canada n'utilise plus le terme « extrapolation ». Une explication détaillée justifiant scientifiquement l'autorisation du médicament biosimilaire pour chaque indication devrait être fournie. Certaines situations peuvent nécessiter des données cliniques additionnelles pour une indication particulière.	Information non précisée officiellement. L'avis de conformité est accordé avec la même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence mais avec un nom commercial différent.	Le plan de pharmacovigilance doit inclure la présentation de rapports périodiques de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques.
<b>FDA<sup>2</sup></b>	Biosimilar Follow-on biologic	« Médicament biologique hautement similaire au produit biologique de référence malgré des différences mineures au niveau des composants cliniquement inactifs ». (traduction libre)	« Un produit biologique soumis pour autorisation de mise en marché selon la section 351(a) du PHS Act ». (traduction libre)	Le Public Health Service (PHS) Act requiert que la demande 351(k) en vue de l'autorisation d'un biosimilaire (Biologics License Application) contienne des informations démontrant la biosimilarité d'après des données issues d'études animales (incluant des données toxicologiques).	Sur le plan scientifique, une étude clinique comparative sera nécessaire pour supporter la démonstration de biosimilarité.  Au moins une étude clinique incluant une comparaison du potentiel immunogène du biosimilaire à celui du produit biologique de référence est attendue.	Le <b>Purple Book</b> identifie les produits biologiques biosimilaires et les produits biologiques interchangeables. Ce registre est en cours d'élaboration.  Un produit biologique reconnu interchangeable peut être automatiquement substitué au produit biologique de référence par un pharmacien sans l'intervention du prescripteur (section 351(i)(3) du PHS Act).	Le fabricant doit fournir une justification scientifique suffisante de l'extrapolation des données cliniques pour soutenir que la biosimilarité est démontrée dans chaque indication pour laquelle une autorisation est souhaitée.	Même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence, suivie d'un suffixe de 4 lettres sans signification particulière ; on suggère également l'abandon du nom commercial.	Surveillance post commercialisation
<b>EMA<sup>3</sup></b>	<i>Biosimilar</i>	« Produit biologique contenant une version d'une substance active d'un produit biologique déjà autorisé dans l'Union Européenne ». (traduction libre)	« Le produit biologique de référence doit être un produit biologique déjà autorisé dans l'Union Européenne sur la base d'un dossier complet ». (traduction libre)	Afin de supporter la biosimilarité, des études non-cliniques pertinentes devraient être réalisées avant le début des études cliniques.	Généralement, le but des données cliniques est d'adresser des légères différences mises en évidence à des étapes précédentes et de confirmer que la performance clinique du biosimilaire est comparable à celle du produit biologique de référence. Le potentiel immunogène d'un biosimilaire devrait être évalué de façon comparative avec celui du produit de référence selon les principes du Committee for Medicinal Products for Human Use.	Il appartient à chaque état de l'Union Européenne de mettre en place une politique de substitution des produits biologiques.	L'extrapolation à d'autres indications du produit biologique de référence est envisageable si elle repose sur des une justification scientifique appropriée.	Même dénomination commune internationale que le produit biologique de référence mais nom commercial différent.	Plan de gestion des risques
<b>ANSM<sup>4</sup></b>	Biosimilaire	« Médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique ».	« Médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet ».	Études in vitro et in vivo sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont comparatives.	Le dossier de demande d'autorisation comprendra un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence. Une importance particulière doit être portée à la possible immunogénicité du produit étudié.	La substitution automatique peut être envisagée en cas d'initiation de traitement, le prescripteur ne doit pas s'y être opposé, le patient et le prescripteur doivent en être informés, la substitution doit être accompagnée par une mention sur l'ordonnance et par le renseignement du dossier pharmaceutique. La liste de référence des médicaments biosimilaires est en cours d'élaboration.	L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions.	Information non précisée	Chaque laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables signalés avec ces médicaments  Plan de pharmacovigilance et plan de gestion des risques.

## Discussion

Le Canada utilise à présent le terme « biosimilaire » comme les autres agences mais n'utilise plus le terme « extrapolation ». Les quatre agences proposent un cadre juridique semblable. Toutefois, la nomenclature et les règles de substitution automatique diffèrent entre les agences. Santé Canada, comme les autres agences, reconnaît la biosimilarité mais ne recommande pas la substitution automatique. Seules la FDA et l'ANSM envisagent d'offrir un registre identifiant les produits de référence, les biosimilaires et les biosimilaires interchangeables (permettant la possibilité de substitution automatique par le pharmacien sans consentement du prescripteur). Le "Purple Book" (FDA) et la liste de référence des médicaments biosimilaires (ANSM) sont actuellement en cours d'élaboration.

Affiche présentée au 48<sup>th</sup> Professional Practice Conference - Canadian Society of Hospital Pharmacists, Feb 4-8, 2017 - Contact : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca - Conflit d'intérêt : Aucun - Financement : Aucun

## Conclusion

Les cadres juridiques des quatre agences réglementaires sont semblables. Par contre, il existe des différences dans leurs prises de position. Les pharmaciens doivent connaître les particularités juridiques entourant les biosimilaires pour assurer une substitution adéquate et un bon usage des produits biologiques.