

5 choses que vous devez savoir au sujet des produits biosimilaires

PAR KAREN WELDS

Les promoteurs de régimes se rappellent à peine l'époque où les régimes d'assurance médicaments n'étaient pas soumis à une pression financière – puis sont arrivés les produits biologiques. Ils transformaient la vie des patients, mais leur coût était beaucoup plus élevé. Étant donné que le développement de ces médicaments se poursuit au Canada, les payeurs sont de plus en plus préoccupés par la durabilité des régimes. Une autre catégorie de produits biologiques qui est en train de voir le jour pourrait atténuer la pression : les produits biosimilaires. Toutefois, la viabilité commerciale de ces médicaments biologiques moins chers est loin d'être assurée au Canada. Voici des renseignements que les promoteurs de régimes et les fournisseurs d'avantages sociaux doivent connaître alors que les produits biosimilaires cherchent à s'implanter.

1 LES PRODUITS BIOSIMILAIRES PEUVENT TRANSFORMER LA VIE DES PATIENTS

Un produit biosimilaire, aussi appelé « produit biologique ultérieur ou PBU », est un médicament biologique qui arrive sur le marché après l'expiration du brevet du produit biologique « novateur ». Il est aussi efficace que ce dernier pour améliorer considérablement la santé et la productivité du faible pourcentage des participants au régime chez qui les produits pharmaceutiques classiques n'agissent pas.

« Lorsque les traitements classiques non biologiques échouent, les produits biologiques offrent une solution de rechange, déclare Ed Keystone, rhumatologue et directeur du Centre Rebecca MacDonald pour l'arthrite et les maladies auto-immunes au Mount Sinai Hospital de Toronto. Ils peuvent faire une énorme différence pour les patients et améliorer considérablement leur qualité de vie. J'ai eu des patients en congé d'invalidité qui ont pu retourner au travail. »

Comme les produits biologiques novateurs, les produits biosimilaires contiennent des organismes vivants qui nécessitent des procédés de fabrication très complexes et des méthodes de distribution rigoureuses. On ne peut pas les avaler sous forme de comprimé. Les patients reçoivent des injections (qu'ils peuvent se faire

habituellement eux-mêmes) ou se rendent à un centre de perfusion. Le plus souvent, les patients reçoivent une aide directe afin de prendre le médicament de façon appropriée et de trouver un mode de paiement, qui peut être une couverture assurée par des régimes public et privé ou une quote-part payée par le patient et une aide financière provenant d'une autre source (comme le fabricant ou un organisme de bienfaisance).



2 ILS SONT SIMILAIRES, MAIS NON IDENTIQUES

Bien que les produits biosimilaires s'inscrivent dans la continuité des produits biologiques novateurs, ils ne sont pas identiques à ceux-ci. Cela tient au fait qu'ils sont fabriqués à partir de cellules vivantes et que le procédé de fabrication est complexe et exclusif.

Dans ces conditions, le lien entre les produits biosimilaires et les produits biologiques novateurs est tout à fait différent de celui entre les médicaments génériques et les médicaments de marque classiques faisant appel à des procédés chimiques. Les médicaments génériques

sont considérés comme des copies des médicaments de marque alors que les produits biosimilaires sont considérés comme étant similaires, mais jamais identiques, aux produits biologiques novateurs.

En raison de la nature unique des médicaments biologiques, les chercheurs et les autorités de réglementation utilisent des degrés de similarité comme points de repère



pour les produits biosimilaires. Santé Canada a basé son cadre de réglementation sur celui de l'Agence européenne des médicaments (EMA pour *European Medicines Agency*) et le principe directeur suivant : « démontrer la similarité du PBU au produit de référence, étant donné que la valeur thérapeutique de ce produit de référence est déjà établi¹ ».

Il convient de noter que les produits biologiques novateurs peuvent devenir « similaires » à eux-mêmes avec le temps, souvent en raison des ajustements apportés à leur fabrication. « Les lots du produit biologique novateur peuvent changer avec le temps, ce qui est appelé “dérive du produit”. Ce ne sont pas des différences importantes nécessitant que le fabricant soumette de nouveau le produit à des essais, mais elles doivent être maintenues dans certaines limites », affirme le D^r Keystone.

« Cela signifie qu'un produit biologique novateur de 10 ans peut être similaire, mais non identique à ce qu'il était au début, et qu'un produit biosimilaire et le produit novateur peuvent devenir plus ou moins similaires l'un à l'autre avec le temps », ajoute Dan Martinusen, chercheur et spécialiste en pharmacie clinique, spécialisé en néphrologie, à l'Autorité sanitaire de l'île de Vancouver.

Produits biologiques sélectionnés dont le brevet arrivera à échéance au Canada d'ici 2020

Médicament	Marque de commerce (fabricant)	Indication(s)
Adalimumab	Humira (AbbVie Inc.)	Maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques chronique, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
Bevacizumab	Avastin (Hoffmann-La Roche Ltée)	Cancer colorectal métastatique, cancer du poumon non à petites cellules métastatique ou récidivant, glioblastome, cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire
Darbépoéline alfa	Aranesp (Amgen Canada Inc.)	Anémie
Époéline alfa	Eprex (Janssen Inc.)	Anémie
Étanercept	Enbrel (Immunex Corporation)	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques chronique
Filgrastim	Neupogen (Amgen Canada Inc.)	Neutropénie
Follitropine alpha	Gonal-f (EMD Serono)	Troubles de la fertilité
Ibritumomab tiuxétan	Zevalin (Bayer Inc.)	Lymphome non hodgkinien
Infliximab	Remicade (Janssen Inc.)	Maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, colite ulcéreuse, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis en plaques chronique
Insuline détémir	Levemir (Novo Nordisk Canada Inc.)	Diabète sucré
Insuline glargine	Lantus (Sanofi-Aventis Canada Inc.)	Diabète sucré
Pegfilgrastim	Neulasta (Amgen Canada Inc.)	Neutropénie
Ranibizumab	Lucentis (Novartis Pharma Canada inc.)	Dégénérescence maculaire liée à l'âge, œdème maculaire diabétique, œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne
Rituximab	Rituxan (Hoffmann-La Roche Ltée)	Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite
Trastuzumab	Herceptin (Hoffmann-La Roche Ltée)	Cancer du sein, cancer gastrique métastatique

Source : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Analyse de l'environnement, numéro 43, janvier 2014.

3 ILS COÛTENT MOINS CHER ET VOICI POURQUOI

À la lumière de ce qui se passe en Europe où les produits biosimilaires sont sur le marché depuis près de 10 ans, ces médicaments coûtent de 20 à 30 % moins cher que leur produit biologique novateur¹.



En janvier 2014, Santé Canada a approuvé Inflectra, un produit biosimilaire de Remicade (infliximab). D'après les listes de prix des régimes d'assurance médicaments provinciaux figurant dans un rapport de septembre 2014 du Programme commun d'évaluation des médicaments du Canada, Inflectra coûte environ 30 % de moins que Remicade. Autrement dit, la première année de traitement pour un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde coûte environ 10 900 \$, par rapport à environ 15 800 \$ pour le traitement avec le produit biologique novateur².

On peut se demander comment il est possible que le coût soit aussi bas compte tenu de la complexité semblable de la fabrication, de la distribution et du soutien aux patients. Ces économies proviennent de la méthode de mise au point des produits biosimilaires et des exigences des autorités de réglementation pour l'approbation de ces produits.

Tout d'abord, « la pierre angulaire de la mise au point des produits biosimilaires est “l'ingénierie inverse” et la “preuve par l'inverse”. La similarité doit être démontrée analytiquement, puis confirmée par des études cliniques de petite envergure », écrit Brian Bressler, gastroentérologue et chercheur à l'Université de la Colombie-Britannique³.

Remplacer ou ne pas remplacer?

Puisque les produits biosimilaires (produits biologiques ultérieurs ou PBU) ne sont pas identiques à leur produit biologique novateur, Santé Canada et d'autres organismes de réglementation recommandent de ne pas substituer automatiquement un produit biosimilaire au produit novateur. La principale raison concerne l'immunogénicité, ou la réaction du système immunitaire à un médicament. Étant donné que de nombreux produits biologiques permettent de traiter des maladies auto-immunes, il y a un risque que le système immunitaire produise des anticorps dirigés contre le médicament. Est-ce que le risque et les répercussions de cet effet nuisible augmentent si le patient passe à un produit biosimilaire?

« Il faudra attendre que les PBU soient sur le marché depuis environ cinq ou six ans pour avoir la réponse à cette question », indique Ed Keystone, rhumatologue et directeur du Centre Rebecca MacDonald pour l'arthrite et les maladies auto-immunes au Mount Sinai Hospital de Toronto.

À cette fin, les cliniciens et les chercheurs surveillent les répercussions de la substitution des médicaments chez des patients qui y ont consenti. Par exemple, à l'hôpital universitaire de Southampton au Royaume-Uni, 150 patients traités avec Remicade (infiximab) en raison d'une maladie inflammatoire de l'intestin sont passés récemment à un produit biosimilaire et font l'objet d'une surveillance au cas par cas. En outre, les cliniciens attendent les résultats de NOR-SWITCH, une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 500 patients en Norvège. L'étude, qui se terminera en mai 2016, consistera à surveiller des patients pendant 52 semaines pour déterminer si la substitution de médicaments entraîne une aggravation de la maladie pour les six indications de Remicade (la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse).

En attendant que les études nous en disent plus, les autorités de réglementation et les prescripteurs pêcheront par excès de prudence. « Si un patient est stable grâce à un produit biologique, je pense qu'aucun médecin ne le remplacera par un produit biosimilaire ou un autre produit biologique. Cependant, si le patient n'a jamais été traité avec un produit biologique, il convient alors d'instaurer un traitement par un produit biosimilaire », déclare Dan Martinusen, chercheur et spécialiste en pharmacie clinique, spécialisé en néphrologie, à l'Autorité sanitaire de l'île de Vancouver.

On peut toutefois recourir à la substitution si le produit biologique utilisé n'agit plus efficacement. « Après cinq ans, seulement 50 % de mes patients sont traités avec le même produit biologique. Ce n'est pas une situation inhabituelle puisqu'un produit biologique peut devenir moins efficace avec le temps, précise le Dr Keystone. C'est une autre raison pour laquelle les PBU sont importants. Ils offrent d'autres options thérapeutiques. »

Autrement dit, les vastes études cliniques menées auprès d'humains, qui sont coûteuses et exigées pour le produit novateur, ne sont pas requises pour les produits biosimilaires. L'accent est mis sur l'analyse en laboratoire, qui a fait d'énormes progrès depuis l'arrivée des produits biologiques il y a environ 20 ans. Le Dr Bressler précise premièrement que « les tests analytiques modernes sont extrêmement sensibles tandis que les études cliniques sont tout à fait insensibles en ce qui concerne les petites différences dans les résultats thérapeutiques ». Deuxièmement, la méthode scientifique de l'extrapolation « est essentielle pour maintenir concurrentiel le coût des produits

biosimilaires », affirme-t-il. Cela signifie que les données utilisées pour démontrer la similarité pour une indication ou une maladie (comme la polyarthrite rhumatoïde) peuvent être extrapolées à une autre maladie (comme le psoriasis). C'est une pratique acceptée bien que Santé Canada semble plus prudent que l'EMA. Santé Canada a approuvé Inflectra pour quatre des six indications possibles (y compris la polyarthrite rhumatoïde), mais a décidé de ne pas permettre l'extrapolation pour les deux indications liées à la maladie gastro-intestinale (tandis que l'EMA a approuvé l'utilisation d'Inflectra pour les six indications en se basant sur l'extrapolation).



4 ILS FONT LEUR ARRIVÉE AU CANADA, MAIS SERONT-ILS ADOPTÉS?

Quinze brevets de produits biologiques novateurs arriveront à échéance d'ici 2020 au Canada. Plusieurs sociétés pharmaceutiques mondiales, dont Amgen, Merck et Pfizer, ont annoncé leur intention d'introduire des produits biosimilaires sur le marché canadien. Reste à savoir si ces médicaments réussiront à s'implanter sur ce marché.

« Un fabricant qui tente de créer un marché de PBU au Canada doit avoir les poches bien remplies et doit être patient lorsqu'il établit autant de marchés que possible à l'échelle mondiale. Sinon, la question est de savoir s'il vaut la peine de lancer le produit au Canada qui est un petit marché », affirme M. Martinusen.

Selon IMS Brogan, le Canada représente une part de 2,2 % du marché mondial des produits pharmaceutiques. Les produits biologiques (qui comprennent certains produits anticancéreux figurant dans la liste d'IMS) comptent pour 27 % de ces dollars et pour moins de 5 % des ordonnances délivrées. Au Canada, les produits biosimilaires devront gagner leur part du « gâteau ». Par exemple, en Europe, les produits biosimilaires représentaient environ 11 % de tous les produits biologiques délivrés, après cinq ans sur le marché¹.

Par conséquent, il est probable que les politiques en matière de couverture adoptées par les payeurs publics et privés sont essentielles pour donner une chance aux produits biosimilaires d'entrer sur le marché.

« Les fabricants de produits biosimilaires ne sont pas obligés de vendre leurs produits au Canada s'ils décident que ce marché est trop petit, surtout si les règles en matière de prix sont trop compliquées. Ils peuvent tout simplement s'abstenir de le faire, ce qui signifie que nous raterons cette chance de faire des économies, indique Noel MacKay, conseiller principal, Assurance collective pour le Groupe Williamson à Brantford, en Ontario. D'autre part, si les payeurs publics décident de les considérer comme le traitement de première intention, ces produits pourront obtenir une part suffisante du marché au Canada. »

Depuis l'obtention de l'approbation de Santé Canada en janvier 2014, le fabricant d'Inflectra (Hospira, société acquise récemment par Pfizer) poursuit des négociations avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP), qui représente les régimes d'assurance médicaments provinciaux, pour la couverture du produit. L'issue des négociations concernant ce médicament, le premier produit biosimilaire important au Canada, pourrait être un indicateur de la viabilité du marché à l'échelle mondiale.

« Nous sommes sur le point de conclure une entente avec l'APP. Je m'attends à ce qu'elle soit conclue d'ici la fin de l'année, ou plus tôt, déclare Gerry Stefanatos, directeur général, segment Produits établis de Pfizer Canada. Cette entente fournira un cadre pour l'adoption relativement rapide du produit par une grande majorité des régimes provinciaux. Des efforts pourront ensuite être déployés auprès des régimes privés. En général, nous avons constaté que les assureurs attendent de voir ce qui se passe après la décision prise par l'APP. C'est l'élément déclencheur. »

5 LA BALLE EST DANS LE CAMP DES PAYEURS ET DES PRESCRIPTEURS

Green Shield Canada (GSC) a choisi de ne pas attendre et est l'un des premiers assureurs importants au Canada à inscrire Inflectra comme produit privilégié pour les participants à leur régime qui n'utilisent pas déjà l'infliximab.

« Nous avons l'obligation d'appuyer la poursuite du développement des PBU pour créer ce marché, affirme Ned Pojskic, chef, Stratégie pour les pharmacies chez GSC. La sécurité de nos participants est toujours l'impératif premier et nous considérons les PBU comme un ajout précieux au marché. »

L'Alberta School Employee Benefit Plan, qui administre les avantages sociaux de plus de 110 000 participants et personnes à charge et qui prend ses propres décisions concernant les listes de médicaments, envisage également d'adopter une politique en matière de produits biosimilaires. « La santé de nos participants est notre priorité absolue, suivie de près par la stabilité financière de notre régime d'avantages sociaux. Les produits biosimilaires ont certainement attiré notre attention », indique Jennifer Carson, chef de la direction.

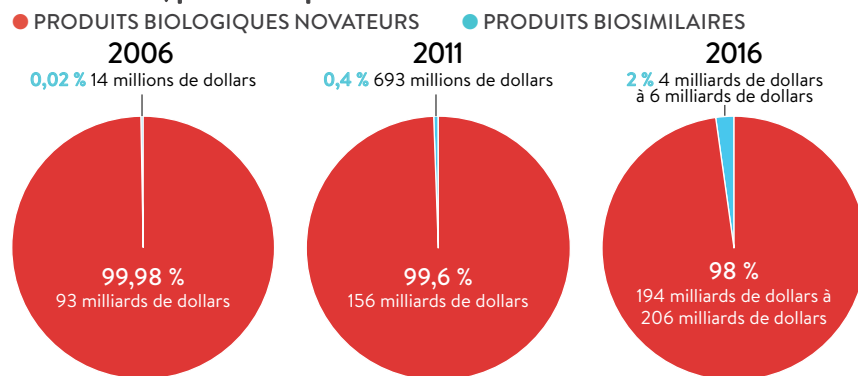
Les politiques en matière de remboursement des payeurs publics et privés sont vraisemblablement nécessaires pour capter également l'attention des médecins. « Finalement, c'est l'ordonnance du médecin qui nous permettra de débiter avec les produits biosimilaires, mais qu'est-ce qui incitera les médecins

à prescrire ces produits? Je pense que, du moins au début, l'incitation proviendra principalement des politiques des payeurs », déclare Chris Dalseg, directeur principal, Stratégie et relations industrielles chez BioScript Solutions, un réseau de pharmacies spécialisées établi à Moncton, au Nouveau-Brunswick.

Le D^r Keystone partage cet avis. « Je crains que tant que les payeurs n'accorderont pas la priorité aux produits biosimilaires, l'accès à ces médicaments soit problématique parce que les médecins continueront de prescrire le produit biologique novateur. C'est ce qu'ils ont l'habitude de faire. Si les produits biosimilaires disparaissent du marché parce qu'ils ne sont pas rentables, qu'advient-il du prix des produits biologiques? Nous avons besoin de la baisse des prix consécutive à l'expiration des brevets. »

En tant que rhumatologue à l'un des plus importants centres sur l'arthrite au Canada, le D^r Keystone s'intéresse particulièrement à l'amélioration de l'accès à ces médicaments. « Les patients à revenu moyen sont confrontés à un réel problème. Grâce au prix moins élevé des produits biosimilaires, un plus grand nombre de patients pourront payer la quote-part. Je prescrirais toujours un produit biosimilaire parce que c'est bon pour le patient. Et parce que c'est pour le bien de tous d'avoir des prix moins élevés pour ces excellents médicaments. »

Marché mondial des produits biologiques novateurs et des produits biosimilaires, prévisions pour 2016



Source : IMS Consulting Group, mai 2012.



Ce rapport a été rendu possible grâce au soutien de Merck Canada. Les opinions exprimées et l'information présentée dans le rapport sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement l'opinion de Merck Canada.

Karen Welds est une rédactrice économique spécialisée dans les domaines des régimes de soins de santé aux employés et du marché des produits pharmaceutiques.

RÉFÉRENCES

1. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, « Produits biologiques ultérieurs – Tendances émergentes dans la réglementation et les cadres d'évaluation technologique », *Analyse de l'environnement* 43, janvier 2014.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, « Common Drug Review Subsequent Entry Biologic Review Report for Inflectra », septembre 2015, www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/seb/SE0384_Inflectra_SEB_Report.pdf (consulté le 30 octobre 2015).
3. Bressler, B. et Dingermann, T., « Establishing a New Marketplace for Biologic Therapy with Biosimilar Agents: Importance of Extrapolation of Data », *Biosimilars*, mars 2015, vol. 5, p. 41-48.