

REVUE D'UN « SUJET BRÛLANT » PAR L'ALLIANCE DE L'ARTHRITE DU CANADA

PRODUITS BIOLOGIQUES ULTÉRIEURS

Initiative d'un membre de l'AAC : Cette question a été soulevée par le Comité ACE, la Société de l'arthrite et la Société canadienne de rhumatologie.

CONTEXTE

Les produits biologiques ultérieurs (PBU) sont un groupe de médicaments administrés par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse et qui ressemblent, mais ne sont pas identiques, aux produits biologiques d'origine tels que l'infliximab (Remicade®), l'adalimumab (Humira®) et l'étaanercept (Enbrel®).

Santé Canada définit un PBU comme étant un « médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada, et dont la similarité a été établie avec un médicament biologique de référence. » Santé Canada utilise le terme « produit biologique ultérieur », mais les termes « biosimilaires » ou « produits médicinaux biologiques semblables » sont également utilisés par d'autres instances réglementaires.

Les patients vivant avec l'arthrite sont aux premières loges de l'élaboration des politiques, car les PBU visant à traiter les formes auto-immunes d'arthrite sont les premiers à faire leur entrée sur le marché canadien. Plusieurs autres classes thérapeutiques s'ajouteront dans le futur.

Inflectra® est le nom de marque du PBU approuvé le 15 janvier 2014 grâce à un avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit d'un produit biologique ultérieur à l'infliximab (Remicade). Inflectra® est un produit similaire, mais non identique, à l'infliximab et il est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante (SA), de l'arthrite psoriasique (AP) et du psoriasis (PsO).

Le 19 décembre 2014, l'ACMTS a émis une recommandation pour Inflectra® sur la base du rapport coût-efficacité. En se référant à cette recommandation, chaque province évalue actuellement si elle ajoutera ou non le médicament à sa liste des médicaments remboursés.

Le 2 février 2015, Inflectra a été ajouté à la Liste de médicaments d'exception du Québec pour les indications approuvées par Santé Canada (PR, SA, AP et PsO). L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a considéré que Inflectra et Remicade appartenaient à la même catégorie (pour les quatre indications). Comme elle applique la politique du prix le plus bas à cette catégorie, le patient est forcé de payer la différence (290 \$/100 mg) s'il veut continuer à prendre le Remicade. L'INESSS reconnaît toutefois que les cliniciens peuvent avoir des préoccupations à l'idée de faire passer les patients à un nouveau médicament biologique. Ainsi, elle souligne que les médecins peuvent offrir un remboursement complet de Remicade à leur patient s'ils écrivent sur la prescription : « pas de substitution » ou « *no substitution* ».

SIMILAIRES, MAIS NON IDENTIQUES

Les médicaments obtenus à partir de petites molécules produites chimiquement (p. ex. l'acide acétylsalicylique, l'ingrédient actif de l'aspirine) sont fabriqués à l'aide d'un procédé relativement simple. Lorsque le brevet qu'une compagnie pharmaceutique détient pour un médicament particulier, comme l'aspirine, arrive à échéance, d'autres compagnies pharmaceutiques sont autorisées à faire des copies de l'ingrédient actif du médicament d'origine. Les produits ainsi obtenus portent le nom de « génériques ».

Toutefois, les produits biologiques sont de grosses protéines complexes obtenues à partir d'organismes vivants et la façon dont ils sont fabriqués peut avoir un impact significatif sur le produit final. Il est impossible de fabriquer une copie exacte d'un médicament biologique puisque le processus de fabrication est la propriété du fabricant d'origine. Lorsque le brevet arrive à échéance, différentes compagnies pharmaceutiques ne peuvent faire que des versions « similaires » du médicament biologique d'origine. Même des différences mineures par rapport au médicament biologique de référence peuvent modifier l'action d'un PBU dans l'organisme. Cette distinction est importante pour les médecins et les patients qui utilisent le produit puisqu'il n'y a aucune garantie qu'un PBU soit aussi efficace ou aussi sécuritaire que le produit novateur d'origine. Par conséquent, des essais cliniques seront toujours exigés pour obtenir l'approbation d'un PBU.

DE QUELLE FAÇON LES PBU SONT-ILS RÉGLEMENTÉS?

Contrairement aux médicaments génériques, l'autorisation d'un PBU ne constitue pas une déclaration d'équivalence pharmaceutique ou thérapeutique avec le médicament biologique de référence. Les médicaments génériques sont des produits pharmaceutiques et, pour être approuvés, ils font l'objet d'un processus abrégé d'approbation d'un nouveau médicament, tandis que les PBU sont des produits biologiques et sont approuvés par le processus de demande pour un nouveau médicament.

Afin d'établir la similarité entre le PBU et le médicament de référence, Santé Canada évalue le processus de fabrication du PBU, les données sur la comparabilité du PBU avec le médicament de référence et les données cliniques et non cliniques fournies par le fabricant du PBU. À la fin de l'évaluation, Santé Canada peut approuver le produit pour une ou plusieurs indications du produit de référence en se basant sur les informations issues des essais cliniques qui démontrent leur comparabilité en matière de réponse au médicament et d'innocuité. Santé Canada peut approuver certaines indications sans données cliniques pour une maladie donnée en se basant sur la réponse à une autre indication. Ce processus porte le nom « d'extrapolation des indications ». L'autorisation d'un PBU ne constitue pas une déclaration de bioéquivalence avec le médicament de référence et, après leur autorisation, les PBU sont réglementés comme tout nouveau médicament biologique.

COMMENT LES PBU SONT-ILS REMBOURSÉS PAR LES RÉGIMES D'ASSURANCE MÉDICAMENTS?

Chaque province et régime d'assurance décidera quel PBU sera ajouté à sa liste de médicaments remboursés. Comme les PBU ne sont pas bioéquivalents au produit de

référence, il est peu probable qu'ils soient inscrits comme étant interchangeable avec le produit d'origine. Les payeurs des systèmes public et privé peuvent toutefois préférer un produit à un autre, ce qui permettrait de substituer un PBU au produit biologique d'origine prescrit antérieurement à un patient s'il apporte un avantage potentiel en termes de coûts.

« INTERCHANGEABILITÉ » DES PBU

Le terme « interchangeabilité » fait référence à la capacité de passer d'un médicament à un autre considéré comme son équivalent générique. Ce genre de substitution est plus commun lorsqu'il s'agit de médicaments génériques issus de petites molécules (p. ex. Lipitor vs atorvastatine générique) et la pharmacie le fait souvent (sans que le médecin en ait connaissance ou participe à la décision) quand il y a une différence de prix.

La substitution thérapeutique fait référence au remplacement d'un produit par un produit non bioéquivalent de la même classe qui est considéré comme son équivalent thérapeutique (p. ex. Lipitor vs Crestor). Toutefois, un PBU n'est pas une copie identique ou « générique » du médicament biologique de référence; de petites différences entre les deux produits peuvent entraîner des résultats imprévus.

Comme les PBU et les produits biologiques novateurs ne sont pas identiques, l'interchangeabilité ou la substitution thérapeutique à la pharmacie pourrait mener à des substitutions non contrôlées (c.-à-d. sans la supervision d'un médecin) entre les produits. Cela peut être problématique, car les patients pourraient développer des anticorps qui affecteraient l'efficacité et l'innocuité du médicament. Santé Canada n'appuie pas la substitution automatique des PBU et recommande aux médecins de faire des choix éclairés lorsqu'ils songent à changer le médicament biologique d'un patient.

DÉNOMINATION DES PBU

Les consommateurs de la communauté de l'arthrite, les groupes de professionnels de la santé et d'autres organismes ont réclamé une dénomination commune et une marque nominative distinctes pour tous les PBU qui entrent sur le marché canadien. Ils ont voulu procéder ainsi pour minimiser la confusion quant à quel type de médicament est prescrit par le médecin ou pris par le patient. Aussi, il est tout aussi important d'attribuer les effets indésirables d'un produit précis à la bonne classe de médicament (PBU ou produit biologique d'origine).

Santé Canada a décidé de suivre le protocole de dénomination commune pour les produits biologiques (y compris les PBU) recommandé ultimement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Entre-temps, Santé Canada a permis à Inflectra d'utiliser la même dénomination commune (influximab) que le produit biologique d'origine (Remicade). Cela compliquera la surveillance post-commercialisation si des réactions indésirables sont attribuées seulement à « influximab », sans que les deux produits (Inflectra ou Remicade) soient clairement distingués. À la demande de nombreuses instances réglementaires, l'OMS travaille à résoudre le problème des dénominations communes pour les PBU. Actuellement, on ignore ce qui est prévu pour le programme de soutien aux patients et pour la surveillance post-commercialisation en ce qui concerne l'Inflectra au Canada.

AVANTAGES POTENTIELS DES PBU

Les PBU peuvent offrir aux patients et aux médecins un choix supplémentaire pour traiter les formes d'arthrite auto-immunes, et ce, à un coût d'acquisition plus bas. Toutefois l'option de traitement additionnelle est compromise si les payeurs des secteurs public et privé décident de rembourser un pourcentage plus élevé pour les PBU que pour les produits biologiques d'origine.