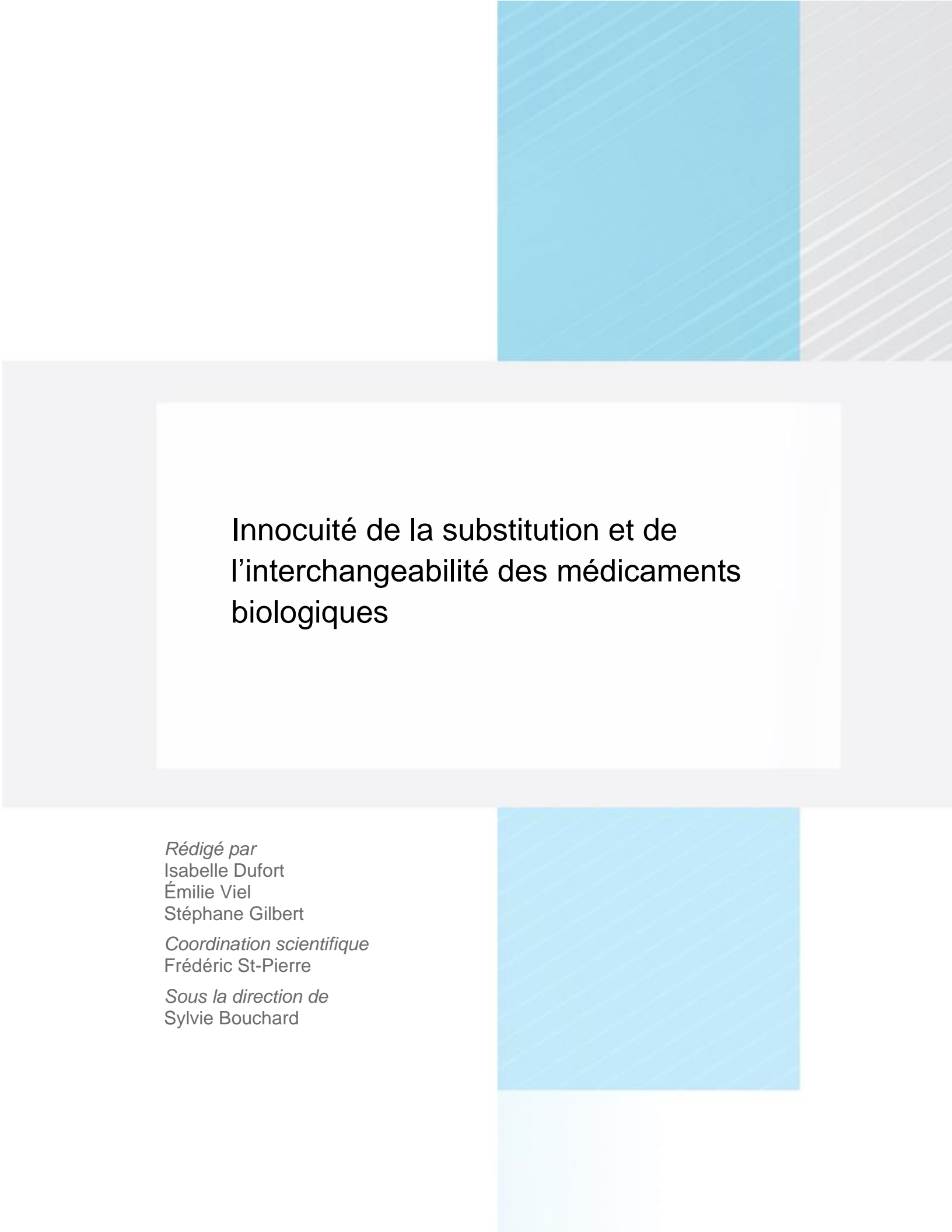


Innocuité de la substitution et de
l'interchangeabilité des médicaments
biologiques

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)



Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques

Rédigé par
Isabelle Dufort
Émilie Viel
Stéphane Gilbert

Coordination scientifique
Frédéric St-Pierre

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Isabelle Dufort, Ph. D.

Émilie Viel, Ph. D.

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordages, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86754-8 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : 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. 80 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe d'experts

D^r Stéphane Ahern, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D., interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Christophe Augé, pharmacien communautaire, M. Sc., Ph. D., FOPQ, Pharmacie Christophe Augé et Patricia Tremblay

D^r Philippe Beauchemin, M.D., MHSc, FRCPC, neurologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Karl Bélanger, hématologue-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Marc Bradette, gastroentérologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)

D^r Hugo Chapdelaine, M.D., FRCPC, immunologue-allergologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Denis Choquette, M.D., M. Sc., FRCPC, rhumatologue, CHUM (Hôpital Notre-Dame)

D^r Luc Dansereau, interniste, CISSS des Îles

M. Martin Darveau, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (Centre hospitalier de l'Université Laval)

D^r Éric Fortin, ophtalmologue, coordonnateur clinique du Centre universitaire d'ophtalmologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique-ophtalmologie, Université de Montréal

M^{me} Chantal Guévremont, pharmacienne d'établissement, Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

D^r Jacques Hébert, M.D., FRCPC, immunologue-allergologue, directeur clinique de la Clinique spécialisée en allergie de la Capitale

D^r Louis-Philippe Laurin, néphrologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont) et Institut de cardiologie de Montréal

D^{re} Josée Leroux-Stewart, M.D., M. Sc., FRCPC, endocrinologue, Clinique médicale Angus

D^r Frédéric Morin, rhumatologue, CIUSSS de la Maurice-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Marie-Paule Morin, M.D. FRCPC, professeure adjointe de clinique, Université de Montréal, rhumatologue pédiatre, CHU Sainte-Justine

D^r Luc Pelletier, gastroentérologue pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (Centre hospitalier de l'Université Laval)

D^{re} Joannie Ruel, gastroentérologue, CHUS

D^{re} Hélène Veillette, dermatologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital du Saint-Sacrement et Hôpital de l'Enfant-Jésus)

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et leurs collaborateurs internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du groupe d'experts qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Stéphane Ahern : représentant de la FMSQ à l'Institut de la pertinence.

M. Christophe Augé : honoraires versés par Merck et AbbVie pour sa participation à des réunions.

D^r Philippe Beauchemin : honoraires versés pour une participation à des comités consultatifs pour Biogen Canada, EMD Serono, Alexion Canada, Roche Canada. Honoraires versés pour la participation à des conférences par Novartis et Roche Canada.

D^r Éric Fortin : subvention de recherche versée par AbbVie pour les études multicentriques Visual I-II et III et coauteur pour une publication de Visual III. Honoraires versés pour la participation à une conférence par AbbVie. Utilisation du fonds d'études de fellowship en uvéite de l'Université de Montréal financé (don) par AbbVie. Subvention de recherche de Gilead pour une étude multicentrique sur le filgotnib en uvéite.

M^{me} Chantal Guévremont : auteure, coauteure et réviseure pour des documents, publications et conférences sur les biosimilaires en tant que pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) pour le Centre universitaire de Santé McGill (CUSM).

D^{re} Josée Leroux-Stewart : honoraires versés pour une participation à des comités consultatifs pour Novo Nordisk, Sanofi et Eli Lilly. Honoraires versés pour la participation à des conférences par Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, Merck et Eli Lilly.

D^r Frédéric Morin : responsable du Centre de perfusion du Centre-du-Québec (CPC@TR). Honoraires versés par le Centre de perfusion du Centre-du-Québec pour la réalisation de perfusions (jusqu'en 2018).

D^{re} Marie-Paule Morin : honoraires versés pour une participation en tant que consultante et conférencière par AbbVie. Honoraires versés pour la participation au comité national de AbbVie. Demandes de fonds éducatifs aux sociétés AbbVie et Amgen.

D^{re} Joannie Ruel : honoraires versés pour une participation en tant que consultante et conférencière par Janssen, Pfizer, Takeda, AbbVie, Shire et Ferring Pharmaceuticals.

D^{re} Hélène Veillette : honoraires versés pour une participation à des comités consultatifs pour AbbVie, Janssen et Sanofi-Genzyme. Honoraires versés en tant que conférencière par Eli-Lilly, AbbVie, Janssen, Celgene, Sanofi-Genzyme, Pfizer et Novartis.

D^r Marc Bradette : honoraires versés pour une participation en tant que consultant et conférencier par Janssen, Pfizer, Takeda, AbbVie.

D^r Hugo Chapdelaine : participation à des comités consultatifs de la compagnie Takeda, rôle pour lequel il a reçu des honoraires. Soutien financier de la compagnie Takeda pour la création d'une formation accréditée.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Questions de recherche	3
1.2. Méthodes de synthèse des données scientifiques.....	3
1.2.1. Type de revue de la littérature	3
1.2.2. Stratégies de recherche de la littérature	4
1.3. Critères et processus de sélection de la littérature	5
1.3.1. Gestion des références	6
1.4. Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature	6
1.5. Extraction des données issues de la littérature.....	7
1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	7
1.7. Analyse et synthèse des données issues de la littérature.....	8
1.8. Consultation de cliniciens québécois.....	8
1.9. Respect de la confidentialité et du code d'éthique	8
1.10. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	9
2. RÉSULTATS	10
2.1. Description des études repérées.....	10
2.2. Physiopathologie	11
2.2.1. Généralités	11
2.2.2. Processus de développement et de production des médicaments biologiques	11
2.2.3. Facteurs de risque d'immunogénicité	13
2.3. Innocuité de la substitution – Études avec comparateur.....	18
2.3.1. Gastroentérologie – maladies inflammatoires de l'intestin.....	18
2.3.2. Rhumatologie – arthrite inflammatoire	22
2.3.3. Dermatologie – psoriasis en plaques	26
2.3.4. Oncologie – cancer du sein (prévention de la neutropénie, HER2 positif)	29
2.3.5. Endocrinologie – diabète.....	31
2.3.6. Hématologie/Néphrologie – anémie causée par une maladie rénale chronique	34
2.4. Substitutions multiples	37
2.5. Innocuité de la substitution – Études sans comparateur.....	38
2.6. Caractéristiques des politiques de substitution mises en place	39
2.6.1. Contexte réglementaire	39
2.6.2. Politique de substitution à l'international	39

2.6.3. Politiques de substitution au Canada.....	40
2.7. Prises de position des sociétés savantes.....	44
2.7.1. Usage des biosimilaires chez les patients naïfs	45
2.7.2. Substitution simple chez les patients en cours de traitement	45
2.7.3. Substitutions multiples.....	47
2.7.4. Interchangeabilité	48
2.8. Perspectives des cliniciens.....	53
2.8.1. Niveau de confiance envers les biosimilaires	53
2.8.2. Éléments d'acceptabilité d'une stratégie visant à favoriser l'usage des biosimilaires	55
2.8.3. Enjeux liés à l'implantation d'une stratégie relative aux biosimilaires.....	57
DISCUSSION.....	62
CONCLUSION	66
RÉFÉRENCES	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Sommaire des sources d'information selon les questions de recherche	5
Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions 2 et 4	6
Tableau 3. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	7
Tableau 4. Description des stratégies de substitution adoptées par plusieurs pays pour faciliter ou imposer la percée des biosimilaires sur leur territoire	42
Tableau 5. Description des substitutions obligatoires pour les patients traités avec Enbrel ^{MC} , Remicade ^{MC} , Lantus ^{MC} , Neupogen ^{MC} ou Neulasta ^{MC} dans certaines provinces canadiennes	43
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)	49

RÉSUMÉ

Introduction

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique dont le caractère très semblable à un médicament biologique déjà autorisé pour la vente a été démontré. L'autorisation d'un biosimilaire par Santé Canada se fonde sur des données de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Il faut toutefois noter que le biosimilaire ne peut être considéré comme identique au médicament biologique de référence en raison de la nature des processus de production des médicaments biologiques, même si son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents ou semblables à ceux du médicament biologique de référence. La mise en marché des biosimilaires vise principalement à réduire le fardeau économique et, ainsi, à favoriser l'accès à ce type de traitement. Au Québec, malgré la mise en place en 2017 par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de règles restrictives favorisant l'expansion du marché des biosimilaires, leur usage demeure faible. Sans un usage optimal des biosimilaires, la progression importante de l'usage des médicaments biologiques pourrait créer une pression financière intenable pour les régimes publics d'assurance médicaments, ce qui pourrait compromettre grandement l'accès aux thérapies innovatrices. C'est dans ce contexte que le MSSS a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un état des connaissances sur les risques associés à la substitution et à l'interchangeabilité des médicaments biologiques. Les présents travaux seront intégrés au plan d'action national sous la responsabilité du MSSS.

Pour répondre à la demande du MSSS, l'INESSS a adopté une approche qui repose sur les données scientifiques et les perspectives de cliniciens québécois. Le présent rapport, qui s'inscrit dans ce mandat, a pour objectif de fournir les données scientifiques quant à l'efficacité et à l'innocuité de la substitution des médicaments biologiques, les caractéristiques des politiques mises en place dans les autres pays et les autres provinces canadiennes, les lignes directrices des sociétés savantes ainsi que les perspectives des cliniciens et pharmaciens au Québec.

Méthodologie

Données scientifiques

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

Afin de documenter les modalités d'usage et les prises de position des sociétés savantes, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC), les énoncés de position et tout autre document qui présentent des recommandations publiées entre janvier 2013 et décembre 2019. La littérature grise ainsi que les sites gouvernementaux ont également

été consultés pour compléter la recherche sur les caractéristiques des politiques mises en place par les autres pays ou provinces canadiennes.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les résultats sont présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les principaux résultats rapportés dans les études retenues ont été présentés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Perspectives des cliniciens québécois

L'INESSS a formé un groupe d'experts pour obtenir les perspectives des cliniciens québécois relativement à la substitution des médicaments biologiques. Ce groupe d'experts a réuni 19 professionnels de la santé qui représentaient les principales associations professionnelles touchées par l'usage des médicaments biologiques. Les échanges ainsi menés ont notamment permis de recueillir la perspective des cliniciens sur les aspects généraux suivants : aspects cliniques, considérations sociales et organisationnelles.

Résultats

Innocuité de la substitution

L'immunogénicité d'un médicament biologique peut varier en fonction des caractéristiques du patient, de la molécule utilisée et de la pathologie traitée. La perte d'efficacité d'un médicament biologique en fonction du temps n'est toutefois pas exclusivement due à l'immunogénicité. Elle peut également être engendrée par une progression naturelle de la pathologie ou une élimination plus rapide du médicament. Les revues systématiques de la littérature réalisées dans le présent rapport pour évaluer l'innocuité de la substitution d'un médicament biologique n'ont pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les personnes chez qui une substitution du traitement a été effectuée comparativement aux personnes qui ont poursuivi leur traitement initial, et ce, autant en ce qui concerne la perte d'efficacité du traitement, l'immunogénicité, le taux de rétention et les effets indésirables. Les niveaux de preuve associés à ces résultats ont été jugés modérés, dans l'ensemble, pour le cas de l'arthrite inflammatoire, du diabète, de l'anémie et du psoriasis en plaques. Les niveaux de preuve ont toutefois été jugés faibles en ce qui concerne la perte d'efficacité du traitement dans le cas des maladies inflammatoires de l'intestin, alors qu'ils ont été jugés insuffisants dans le domaine de l'oncologie et pour des substitutions multiples.

Caractéristiques des politiques

La majorité des juridictions favorise le transfert des patients traités par un médicament biologique de référence vers un biosimilaire, sans toutefois l'imposer à tous les patients. Seulement quelques pays européens ainsi que deux provinces canadiennes ont mis en place des politiques qui mènent à une substitution non médicale obligatoire pour la grande majorité des patients (processus d'appel d'offres national ou remboursement uniquement du biosimilaire).

Prises de position et perspectives des cliniciens québécois

L'usage préférentiel des biosimilaires chez les patients naïfs ainsi que la substitution médicale chez les patients déjà sous traitement avec un médicament biologique de référence sont généralement acceptés par les cliniciens. La substitution non médicale chez les patients déjà sous traitement avec un médicament biologique de référence n'est généralement pas acceptée par les sociétés savantes et les cliniciens consultés, ces derniers craignant, entre autres, la déstabilisation de patients représentant des cas complexes et pour qui peu d'options de traitement sont disponibles. Ils craignent également l'absence de mécanismes permettant d'éviter que de tels patients puissent être exemptés d'une substitution, l'absence d'une possibilité de retour en arrière lors d'une perte d'efficacité ou d'effets indésirables importants à la suite de la substitution ainsi que les risques liés à des substitutions multiples. Pour améliorer le contrôle de la médication, les cliniciens consultés mentionnent que les dosages d'anticorps antimédicament, d'anticorps antimédicament neutralisants et du médicament biologique pourraient être plus utilisés. Dans l'éventualité où une politique de substitution non médicale serait mise en place au Québec, ils soulignent que la transition devrait être progressive et viser principalement les personnes stables et sans condition particulière. Ils ajoutent par ailleurs qu'une bonne communication entre le ministère, les cliniciens et les patients sera très importante pour faciliter la transition. Ils soulignent enfin que les économies engendrées devraient servir à améliorer le service aux patients et pourraient ainsi pallier la perte des programmes d'aide soutenus par les fabricants.

Conclusions

Ces travaux ont permis de mettre en lumière certaines populations ou certains médicaments biologiques pour lesquels très peu ou pas de données sont disponibles relativement à l'innocuité de la substitution d'un médicament biologique, de même que les craintes importantes des cliniciens par rapport à la substitution non médicale. La plupart des données scientifiques disponibles comportent des limites méthodologiques et soulèvent des incertitudes importantes. Par conséquent, la réalisation d'études cliniques adéquates qui intégreraient un plus grand nombre de personnes issues de ces populations et une plus grande homogénéité des caractéristiques de base des participants serait utile pour mieux définir les effets d'une substitution des médicaments biologiques.

SUMMARY

Safety of switching biologics and their interchangeability

Introduction

A biosimilar is a biologic drug that has been shown to be very similar to a biologic drug already approved for sale. Health Canada approval of biosimilars is based on quality, safety and efficacy data. It should be noted, however, that a biosimilar cannot be considered identical to the reference biologic because of the nature of the production processes for biologics, even if its efficacy and adverse events are the same or similar to those of the reference biologic. The primary purpose of marketing biosimilars is to reduce the economic burden and thereby facilitate access to this type of therapy. In Québec, despite the fact that the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) established, in 2017, restrictive rules promoting the expansion of the biosimilar market, their use remains low. If biosimilars are not used optimally, the significant increase in the use of biologics could create an untenable financial strain on public drug insurance plans, which could greatly compromise access to innovative therapies. The MSSS therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to produce a state-of-knowledge report on the risks associated with switching biologics and their interchangeability. This report will be incorporated into the national action plan under the MSSS's responsibility.

For the purposes of the MSSS's request, INESSS used an approach based on scientific data and the perspectives of Québec clinicians. The purpose of this report is to provide scientific data on the efficacy and safety of switching biologics, the features of policies put in place in other countries and Canadian provinces, guidance documents from learned societies, and the perspectives of Québec clinicians and pharmacists.

Methodology

Scientific data

To assess the safety of switching biologics, we conducted systematic reviews in several bibliographic databases from 2006 (when the first biosimilars were marketed) to December 2019 to identify all the primary studies and systematic reviews published on the subject.

To document the conditions of use and the positions of learned societies, we conducted a systematic literature review to identify guidance documents, clinical practice guidelines (CPGs), position statements and any other items containing recommendations published between January 2013 and December 2019. The grey literature and government websites were consulted to complete the research on the features of policies put in place in other countries and Canadian provinces.

Items were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria, and the quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results are presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for assessing the quality of the scientific evidence

The main results reported in the selected studies are presented as brief statements of scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Québec clinicians' perspectives

INESSS formed a panel of experts to obtain the perspectives of Québec clinicians regarding the switch of biologic drugs. The panel brought together 19 health professionals representing the main professional associations concerned by the use of biologics. Among other things, the discussions enabled INESSS to gather clinicians' perspectives on the following general aspects: clinical aspects and social and organizational considerations.

Results

Switching safety

The immunogenicity of a biologic can vary according to the patient's characteristics, the molecule used, and the disease being treated. However, the loss of a biologic's efficacy over time is not solely due to immunogenicity. It can also be caused by a natural disease progression or by a more rapid drug elimination. The systematic literature reviews carried out in this report to assess the safety of switching between biologics did not reveal a statistically significant difference, in terms of loss of therapeutic efficacy, immunogenicity, retention rate, and adverse events between patients whose treatment was switched and those who remained on the reference biologic. The levels of evidence associated with these outcomes were considered moderate overall for inflammatory arthritis, diabetes, anemia, and plaque psoriasis. However, the levels of evidence were considered low for loss of therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease and insufficient in oncology and for multiple switches.

Features of policies

Most jurisdictions favour switching patients treated with a reference biologic drug to a biosimilar but do not impose it for all patients. Only a few European countries and two Canadian provinces have instituted policies that lead to a mandatory non-medical switch for most patients (national tendering process or coverage only for the biosimilar).

Positions and perspectives of Québec clinicians

The preferential use of biosimilars in naïve patients and switching to a biosimilar under medical supervision in patients already receiving treatment with a reference biologic are generally accepted by clinicians. Non-medical switching in patients already receiving treatment with a reference biologic is generally not accepted by learned societies and the

consulted clinicians. The latter are concerned about, among other things, the destabilization of patients who are complex cases and for whom few treatment options are available. They are also concerned about the absence of mechanisms for preventing such patients from being excluded from a non-medical switch, the fact that it is not possible to switch back in the event of a loss of efficacy or significant adverse events following the switch, and the risks associated with multiple switches. To improve medication monitoring, the consulted clinicians indicated that greater use could be made of anti-drug antibody, neutralizing anti-drug antibody and biologic drug assays. If a non-medical switch policy is implemented in Québec, they stress that the transition should be gradual and be aimed primarily at stable patients with no particular condition. They added that good communication between the MSSS, clinicians and patients will be very important for facilitating the transition. Lastly, they indicated that the savings generated should be used to improve the service to patients and could thus offset the loss of manufacturer-supported assistance programs.

Conclusions

This report identifies certain populations or biologics for which very little or no data are available regarding the safety of biologics switch, and the significant concerns that clinicians have about non-medical switching. Most of the available scientific data have methodological limitations and raise significant uncertainties. Therefore, conducting adequate clinical studies with a larger number of individuals from these populations and greater homogeneity in the participants' baseline characteristics would be useful for better determining the impact of switching between biologics.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
AAM	Anticorps antimédicament
AAMN	Anticorps antimédicament neutralisant
ABCD	Association of British Clinical Diabetologists
ACR	American College of Rheumatology
AGES	Austria Medicines and Medical Devices Agency
AGREE-GRS	<i>Appraisal of guidelines for research and evaluation; Global Rating Scale</i>
AP	Arthrite psoriasique
APFH	Portuguese Association of Hospital Pharmacists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BC Cancer	British Columbia Cancer
BIRD	Belgium Inflammatory Bowel Disease Research and Development Group
BOPA	British Oncology Pharmacy Association
BR	Médicament biologique de référence
BS	Médicament biosimilaire
BSG	British Society of Gastroenterology
BSR	Brazilian Society of Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	Canadian Gastroenterology Association
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CCC	Crohn's Colitis Canada
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CRP	Protéine C-réactive
CU	Colite ulcéreuse
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
EI	Effets indésirables
EIAT	Effets indésirables apparus en cours de traitement
EIG	Effets indésirables graves
EIGAT	Effets indésirables graves apparus en cours de traitement
EMA	European Medicines Agency
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EULAR	European League Against Rheumatism - People with Arthritis and Rheumatism

FBG	Brazilian Federation of Gastroenterology
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GEDIIB	Brazilian study Group on Inflammatory Bowel Disease
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
GPC	Guide de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HBI	Harvey-Bradshaw index
HIS	Healthcare Improvement Scotland
HKSR	Hong Kong Society of Rheumatology
HLA	Antigènes de leucocytes humains
IC	Intervalle de confiance
IDF	International Diabetes Federation Europe
IG-IBD	Italian Group for Inflammatory Bowel Disease
INESSS	Institut d'excellence en santé et en services sociaux
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
MC	Maladie de Crohn
MII	Maladies inflammatoires de l'intestin
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
NRAS	National Rheumatoid Arthritis Society (Royaume-Uni)
MTX	Méthotrexate
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCD/PSDV	Portuguese College of Dermatology & Portuguese Society of Dermatology and Venerology
PGA	<i>Patient global assessment</i>
PGS	<i>Patient global scale</i>
PNCG	Polish National Consultant in Gastroenterology
PR	Polyarthrite rhumatoïde
Ps	Psoriasis en plaques
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RADS	Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicines
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
RR1a	Rapport de risque instantané ajusté
RS	Revue systématique
SA	Spondylarthrite ankylosante
SAA	Spondylitis Association of America
SAMAC	South Australia Medicines Advisory Committee
SBOC	Brazilian Health Surveillance Agency
SCR	Société canadienne de rhumatologie

SEFH	Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria
SFDA	Saudi Food and Drug Authority
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SPR	Portuguese Society of Rheumatology
UE	Union européenne
TFUBTRD	Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatologic Diseases
TNF	Facteur de nécrose tumorale

INTRODUCTION

Problématique

Les médicaments biologiques sont des substances produites à partir d'organismes vivants (cellules ou tissus), souvent au moyen de la biotechnologie en raison de leur plus grande complexité. Les médicaments biologiques incluent notamment des insulines, des agents stimulant l'érythropoïèse, des facteurs de croissance et des anticorps monoclonaux. Ceux-ci sont généralement beaucoup plus chers que les autres médicaments et leur usage est en progression.

Un médicament biosimilaire (BS) est un médicament biologique dont le caractère très semblable à un médicament biologique déjà autorisé pour la vente a été démontré. L'arrivée des biosimilaires découle de l'expiration des brevets des médicaments biologiques de référence (BR). L'autorisation d'un biosimilaire par Santé Canada se fonde sur les données de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Il faut toutefois noter que le biosimilaire ne peut être considéré comme identique au médicament biologique de référence en raison de la nature des processus de production des médicaments biologiques. Même avec une séquence identique en acides aminés, des variations peuvent survenir dans le profil de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles de la protéine produite. Un biosimilaire n'est donc pas un générique, même si son efficacité et ses effets indésirables (EI) sont équivalents ou semblables à ceux du médicament biologique de référence. La mise en marché des biosimilaires vise principalement à réduire le fardeau économique et, ainsi, à favoriser l'accès à ce type de traitement.

C'est en Europe que l'usage des biosimilaires est le plus important. Des mesures incitatives ciblant les médecins prescripteurs, des politiques de fixation de prix, d'interchangeabilité, de substitution et d'information sur les biosimilaires ont contribué à un usage accru de ceux-ci. Leur utilisation est cependant très faible au Canada. Au Québec, malgré la mise en place en 2017 par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de règles restrictives favorisant l'expansion du marché des biosimilaires, leur usage demeure également faible. L'approche visait à traiter tous les patients naïfs avec un biosimilaire inscrits à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de ne couvrir les coûts du médicament biologique de référence que pour certains patients. Certaines initiatives sont employées ailleurs au Canada afin de favoriser l'usage des biosimilaires. La Colombie-Britannique a mis en place, de mai à novembre 2019, la première phase de sa stratégie appelée *Biosimilars Initiative* durant laquelle les patients traités par les médicaments biologiques de référence Enbrel^{MC}, Remicade^{MC} et Lantus^{MC} pour certaines indications (p. ex. spondylite ankylosante (SA), polyarthrite rhumatoïde (PR), arthrite psoriasique (AP), psoriasis en plaques (Ps) et diabète) étaient transférés vers un médicament biosimilaire. La deuxième phase de cette initiative, amorcée en septembre 2019 et s'étalant aussi sur une période de six mois, poursuit le même objectif et vise les personnes traitées par le Remicade^{MC} pour la maladie de Crohn (MC) ou la colite ulcéreuse (CU). L'Alberta a également annoncé la mise en place d'une politique

similaire à celle de la Colombie-Britannique à partir du 1^{er} juillet 2020. L'Ontario suit le pas, par l'intermédiaire de l'organisme Cancer Care Ontario, en mettant en place un programme d'information pour les professionnels de la santé et les patients afin de favoriser l'usage des biosimilaires chez les personnes atteintes de certains cancers et traitées par une des dénominations communes suivantes : bevacizumab, trastuzumab et rituximab (patients naïfs ou en traitement).

Contexte de l'amorce des travaux

L'efficacité des biosimilaires semble largement acceptée par les cliniciens et il semble y avoir peu d'objection quant à l'amorce d'un tel traitement pour un patient naïf. En revanche, certaines craintes sont fréquemment soulevées par rapport à l'innocuité de la substitution ou de l'interchangeabilité des médicaments biologiques, notamment en ce qui concerne : 1) la substitution non médicale d'un médicament biologique lors de la stabilité symptomatique d'une maladie chronique; 2) la transparence quant aux choix de molécules pour les prescripteurs lors de substitution ou d'interchangeabilité; 3) l'obligation de substituer le traitement d'un patient qui désire demeurer avec le produit biologique de référence.

Sans un usage optimal des biosimilaires, la progression importante de l'utilisation des médicaments biologiques pourrait créer une pression financière intenable pour les régimes publics d'assurance médicaments et ainsi compromettre grandement l'accès aux thérapies innovantes. L'industrie du biosimilaire au Québec n'a pas encore réussi à prendre la place requise pour stimuler le marché et les investissements de certains fabricants ne génèrent pas assez de profits, ce qui ne favorise pas le développement du marché. C'est dans ce contexte que le MSSS a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un état des connaissances sur les risques associés à la substitution et à l'interchangeabilité des médicaments biologiques.

Aspects exclus

Pour ce projet, la littérature scientifique portant sur les aspects évalués par Santé Canada (efficacité et innocuité des médicaments biologiques) n'a pas été analysée, ni la littérature scientifique portant sur les aspects pharmacoéconomiques, éthiques, sociaux et juridiques. La littérature scientifique sur la perspective des patients ou des cliniciens n'a pas été considérée. Par contre, ce dernier aspect a été documenté par des consultations avec les parties prenantes ou par le biais de documents présentant des informations contextuelles.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. QUESTIONS DE RECHERCHE

Les questions de recherche 1 à 4 ont été, de manière générale, formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO – population à l'étude (P), intervention (I), comparateurs (C), résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O) – et sont présentées ci-dessous.

Question 1 (physiopathologie)

Comment l'immunogénicité se développe-t-elle en réponse à une molécule biologique et quels en sont les facteurs de risque ou les facteurs atténuateurs (par ex. type de molécule, type de pathologie sous-jacente, comorbidité, traitement aigu vs chronique, populations particulières, etc.)?

Question 2 (innocuité)

Est-ce que la substitution d'un médicament biologique à un autre (référence ou biosimilaire) augmente le risque d'immunogénicité, de perte d'efficacité, de diminution du taux de rétention ou d'apparition d'EI? Qu'en est-il des substitutions multiples?

Question 3 (caractéristiques des politiques mises en place)

Parmi les provinces canadiennes ou les pays ayant mis en place des stratégies basées sur la substitution ou l'interchangeabilité des médicaments biologiques, est-ce que ces stratégies s'appliquent à tous les médicaments biologiques indépendamment de la nature de la molécule, de l'indication, de la population ou du milieu de soins?

Question 4 (prises de position des sociétés savantes)

Quelle est la position des sociétés savantes spécialisées dans le domaine de l'oncologie, de la rhumatologie, de la gastroentérologie, des maladies métaboliques, de l'hématologie ou de l'immunologie sur l'interchangeabilité et la substitution cliniques des médicaments biologiques ou celles d'autres organisations ayant émis une opinion sur le sujet?

Question 5 (perspective des cliniciens)

Quelle est la perspective des cliniciens sur l'immunogénicité ainsi que sur la substitution et l'interchangeabilité des médicaments biologiques?

1.2. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES

1.2.1. Type de revue de la littérature

Pour la question de recherche 1, une revue narrative de la littérature a été effectuée. Pour les questions de recherche 2 à 4, une revue systématique de la littérature a été réalisée.

1.2.2. Stratégies de recherche de la littérature

Question 1

Une recherche a été effectuée par un seul auteur dans les bases de données MEDLINE et Embase à l'aide de combinaisons des mots clés suivants : « immunogenicity », « biologics products », « biosimilars ». Les critères de sélection suivants ont été utilisés : la revue doit avoir été publiée dans un journal révisé par les pairs, spécialisé dans la thématique en question et ayant un facteur d'impact supérieur à 2,5 basé sur la cote déterminée par l'organisme Scientific Journal Rankings. Seules les publications rédigées en anglais ou en français entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} décembre 2019 ont été retenues. Les documents complets ont par la suite été lus par un seul auteur afin de confirmer leur pertinence. Seules les revues présentant des théories fondées sur des validations chez l'humain ont été retenues.

Questions 2 à 4

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) et Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid). La recherche documentaire a couvert la période de janvier 2006 (soit l'année de la commercialisation du premier médicament biosimilaire) jusqu'au 1^{er} décembre 2019. Seules les publications publiées entre janvier 2012 et décembre 2019 ont été conservées pour les GPC et les énoncés de position. De plus, seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée en utilisant le moteur de recherche Google afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques indexés dans les bases de données.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. La liste des principaux organismes consultés est présentée à l'annexe A.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont été consultés.

Des sites regroupant des thèses ont été consultés ainsi que ceux contenant des informations sur les études scientifiques en cours (annexe A). Il en est de même des documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. Les listes de médicaments publiées par la RAMQ à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments ont également été consultées durant les travaux.

Enfin, les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.3. Critères et processus de sélection de la littérature

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères présentés au tableau 2. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse.

Tableau 1. Sommaire des sources d'information selon les questions de recherche

QUESTIONS DE RECHERCHE	SOURCES D'INFORMATION			Méthode de synthèse
	Littérature scientifique	Littérature grise	Parties prenantes	
QR1. Développement de l'immunogénicité	RN, RS, GPC		GE	RN
QR2. Innocuité	RS, ECRA, EO			RS
QR3. Caractéristiques des politiques mises en place		RG, RE, SWG, RAE		RN
QR4. Prise de position des sociétés savantes	GPC, EP	EP, RAE		RS
QR5. Perspective des cliniciens			GE, IC	RN

Abréviations : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EO : études observationnelles; EP : énoncé de position; GE : groupe d'experts; IC : informateur clé; RAE : rapport d'agences d'évaluation; RE : rapport économique; RG : rapport gouvernemental; RN : revue narrative; RS : revue systématique; SWG : sites Web gouvernementaux.

Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour les questions 2 et 4

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Personnes sous traitement par un médicament biologique
INTERVENTION	Transfert d'un médicament biologique de référence vers un médicament biosimilaire (ou vice versa) ou de deux médicaments biosimilaires entre eux
COMPARATEURS	Aucun transfert (maintien du traitement)
RÉSULTATS D'INTÉRÊT (OUTCOMES)	Q2 : Innocuité (ex. : immunogénicité) Q4 : Prises de position des sociétés savantes
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE / TYPE DE DOCUMENT	Q2 : Revues systématiques comportant ou non une méta-analyse Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA) Études quasi expérimentales comparatives avant/après Études observationnelles (étude de cohorte) Q4 : Guide de pratique clinique Énoncés de position
ANNÉES DE PUBLICATION	Q2 : 1 ^{er} janvier 2006 au 1 ^{er} décembre 2019 Q4 : 1 ^{er} janvier 2012 au 1 ^{er} décembre 2019
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Q1 à Q4 : Sujets non humains
LANGUE	Autre que le français et l'anglais

1.3.1. Gestion des références

La gestion des références a été effectuée par le logiciel bibliographique EndNote. Les études ont été classées par groupes identifiés selon les questions de recherche ou les résultats d'intérêt (outcomes). Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique dédié au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

1.4. Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

Les documents ont été évalués indépendamment par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième évaluateur a été sollicité.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- AGREE GRS (*Appraisal of guidelines for research and evaluation; Global Rating Scale*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012; Brouwers *et al.*, 2010].
- Outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) et les études observationnelles (cohorte) [Moralejo, 2017].

- Liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) pour les énoncés de position [Tyndall, 2008].

1.5. Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été effectuée par un examinateur à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont ensuite été validées par un deuxième examinateur.

1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Pour la question d'évaluation 2, l'appréciation de la preuve scientifique repose sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits à l'annexe F. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 3). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux différentes questions d'évaluation. Les niveaux de preuve sont présentés à l'annexe F.

Tableau 3. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

Insuffisant	<p>Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes.</p> <p>Les évaluateurs n'ont aucune confiance par rapport au lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.</p>
--------------------	---

1.7. Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données scientifiques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux (annexe E). L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt.

1.8. Consultation de cliniciens québécois

L'INESSS a formé un groupe d'experts pour obtenir les perspectives des cliniciens québécois relativement à la substitution des médicaments biologiques. Ce groupe d'experts a réuni 19 professionnels de la santé qui représentaient les principales associations professionnelles touchées par l'usage des médicaments biologiques, ces dernières ayant été sollicitées pour déterminer les experts qui devaient faire partie du groupe, dont la composition est présentée dans les pages liminaires du présent document.

Cette consultation a fait l'objet d'une seule rencontre en présentiel qui s'est tenue le 18 février 2020, où les membres du groupe d'experts ont été invités à échanger sur le sujet. Pour alimenter les discussions, un document préliminaire détaillant l'ensemble des résultats extraits de la littérature et l'analyse qui en a été faite par l'INESSS ainsi que des questions dirigées à aborder ont été envoyés aux membres du groupe d'experts en préparation de la rencontre. Les échanges ont notamment permis de recueillir la perspective des cliniciens sur les aspects généraux suivants : aspects cliniques, considérations sociales et organisationnelles. De plus, la rencontre avec le groupe d'experts a été enregistrée avec l'accord des participants. Un compte rendu écrit basé sur les commentaires recueillis au cours de la rencontre a par la suite été envoyé par courriel aux membres du groupe pour validation, avant d'être intégré au présent rapport.

1.9. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.10. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en compte. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes liées au thème du dossier, y compris une diversité de professionnels de la santé possédant des expertises médicales et des champs d'activité pertinents dans le cadre des travaux menés relativement à l'usage optimal à la Direction du médicament.
- Les membres du groupe d'experts appelés à collaborer à ce dossier ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont aussi dû être déclarés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.
- Les déclarations formulées ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique selon la stratégie établie (voir l'annexe A) a permis de répertorier 1 635 publications, parmi lesquelles 113 ont été retenues (voir la figure B1 de l'annexe B). De ces 113 publications, l'information de 76 études primaires a été extraite et est présentée dans ce rapport aux sections 2.3 à 2.5. Le nombre d'études retenues sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous. Selon les différents sujets, certains documents pouvaient faire partie de plus d'une catégorie.

- Gastroentérologie — Maladies inflammatoires de l'intestin : 7
- Rhumatologie — Arthrite inflammatoire : 16
- Dermatologie — Psoriasis en plaques : 5
- Oncologie — Neutropénie, cancer du sein : 2
- Hématologie/Néphrologie — Anémie : 4
- Endocrinologie — Diabète : 3
- Substitutions multiples : 4
- Études sans comparateur — Effets indésirables graves : 43

L'information tirée de 4 GPC et de 33 énoncés de position a également été extraite et est présentée dans la section 2.7 de ce rapport. Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux, la liste complète des publications incluses et exclues ainsi que les raisons d'exclusion se trouvent à l'annexe B. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents cités dans la section des résultats est présentée dans l'annexe C. Les caractéristiques des études primaires retenues sont présentées dans les tableaux de l'annexe D.

Les données extraites des études primaires sont répertoriées sous forme de tableaux et disponibles à l'annexe E. Les énoncés de preuve scientifique sont présentés sous forme d'encadrés à la fin de chacune des sous-sections correspondantes. L'appréciation de la preuve scientifique est détaillée sous forme de tableau dans l'annexe F.

2.2. Physiopathologie

2.2.1. Généralités

L'immunogénicité est la capacité d'une molécule à induire une réponse immunitaire chez un individu. Dans le cas des médicaments biologiques, elle se traduit généralement par la formation d'anticorps antimédicament (AAM) ou par une réaction d'hypersensibilité lorsque le système immunitaire reconnaît le produit biologique comme une molécule allogène. L'apparition, l'intensité et la durée de l'immunogénicité sont déterminées par la biologie de la molécule, les caractéristiques du patient et celles de la maladie. Bien que la formation d'AAM soit généralement sans conséquence pour la personne traitée, celle-ci peut, dans certains cas, nuire à l'efficacité du médicament biologique ou même engendrer une détérioration de l'état de santé de la personne [Sethu *et al.*, 2012]. Deux types d'AAM sont impliqués dans la perte d'efficacité clinique : les AAM neutralisants (AAMN) qui interfèrent dans la liaison du médicament à sa cible et les AAM non neutralisants qui modifient le profil pharmacodynamique en induisant la clairance du médicament. Les AAM non neutralisants sont en général associés à moins de conséquences cliniques [EMA, 2017] et ont été majoritairement observés lors de traitements par des protéines telles que l'insuline, les interférons et le facteur XIII, peu d'AAM non neutralisants ayant été observés avec les anticorps monoclonaux [Kuriakose *et al.*, 2016]. Ces deux types d'AAM diffèrent dans leur persistance chez le patient puisque les AAM non neutralisants subsistent plus longtemps que les AAMN [Sethu *et al.*, 2012]. La formation d'AAM peut également mener à l'inactivation d'une protéine endogène essentielle ou causer des réactions auto-immunes ou allergiques graves, ce qui pourrait engendrer une détérioration de l'état de santé du patient. L'immunogénicité par production d'AAM peut survenir durant les jours qui suivent l'exposition ou après plusieurs semaines ou mois comme dans le traitement des maladies chroniques [Marshall *et al.*, 2018]. Pour limiter l'incidence de ces effets indésirables, il apparaît donc essentiel de bien reconnaître les éléments qui peuvent influencer l'immunogénicité des médicaments biologiques.

2.2.2. Processus de développement et de production des médicaments biologiques

Le développement des médicaments biologiques de référence nécessite l'identification de séquences codantes d'intérêt dont les segments d'ADN seront ensuite combinés pour construire une séquence d'ADN chimérique fonctionnelle qui sera transformée en protéine mature dans une cellule hôte [Baldo, 2015]. Dans les premiers stades du développement de ces médicaments, des outils de bio-informatique sont utilisés pour prédire et réduire le potentiel immunogénique des molécules en cours de développement; la précision de ces outils est toutefois jugée encore insuffisante. La cellule hôte sera ensuite multipliée dans des bioréacteurs avant la purification du médicament. La production du médicament étant effectuée à l'intérieur de la cellule vivante, il est impossible de la contrôler et certaines variations peuvent survenir, notamment dans le processus de maturation protéique. Les changements minimes

(matériel de base, température, pH, modèle cellulaire, dénaturation et agrégation) ou des impuretés gardées durant le processus de production sont scrupuleusement surveillés puisqu'ils peuvent passer inaperçus ou montrer des différences marquées quant à la qualité du médicament biologique [Tovey et Lallemand, 2011].

Malgré la forte homologie des médicaments biologiques avec les protéines humaines, leur potentiel immunogène est évalué *in vitro*, dans les modèles animaux et testé chez l'homme durant les phases cliniques. Le potentiel immunogène chez l'homme est évalué en fonction du prototype du médicament biologique de référence et non pour chaque lot. La variation existe dans chaque production de médicaments et les différences ne doivent pas dépasser un seuil maximum préétabli à l'intérieur d'un même lot pour la mise en marché. Chaque lot de médicaments biologiques (référence ou biosimilaire) est donc considéré comme semblable au prototype, sans toutefois y être identique en raison des possibilités existantes de changements mineurs durant le processus de production [EMA, 2017]. Étant donné que plusieurs maladies chroniques peuvent être traitées à long terme par des médicaments biologiques, un patient peut recevoir plusieurs lots différents du même médicament au cours de son traitement.

Le processus d'approbation des médicaments biosimilaires, bien que souvent jugé incomplet par certains, est très rigoureux. Pour l'approbation de tout médicament biosimilaire, Santé Canada demande d'abord que la similarité de celui-ci avec le médicament biologique de référence soit établie sur la base de résultats d'études comparatives structurelles et fonctionnelles inclus dans l'ensemble des données sur la chimie et la fabrication [Santé Canada, 2016]. Cela constitue la base de la reconnaissance de la molécule en tant que médicament biosimilaire. Par la suite, le fabricant du médicament biosimilaire doit appuyer ses allégations par des données scientifiques appropriées. La décision de Santé Canada d'autoriser les indications demandées par le fabricant « dépend de la démonstration de la similarité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence en se fondant sur les données issues des études comparatives, structurelles, fonctionnelles, non cliniques et cliniques » (y compris des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et des essais cliniques sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du médicament) [Santé Canada, 2016]. « Lorsque la similarité a été établie, les indications peuvent être accordées, même si des études cliniques ne sont pas menées pour chaque indication. Une explication détaillée justifiant scientifiquement l'autorisation du médicament biosimilaire pour chaque indication devrait être fournie et devrait tenir compte des modes d'action, des mécanismes physiopathologiques des maladies ou conditions en question, du profil d'innocuité, de la posologie préconisée, de l'expérience clinique relative au médicament biologique de référence et de toutes les considérations au cas par cas. Certaines situations peuvent nécessiter des données cliniques additionnelles pour une indication particulière » [Santé Canada, 2016].

Au Canada, chaque fabricant de médicaments biologiques doit maintenir un système de surveillance des effets secondaires, réévaluer périodiquement les bénéfices de ses produits et avvertir Santé Canada de toute étude apportant de nouvelles informations sur la sécurité d'usage. De plus, Santé Canada requiert une autorisation

avant que tout changement soit apporté dans le processus de fabrication des médicaments biologiques, des changements qui peuvent survenir assez fréquemment dans le cycle de vie de ces médicaments [Santé Canada, 2019]; à titre d'exemple, 50 modifications dans le processus de fabrication de l'infliximab (Remicade^{MC}) ont été rapportées entre 1998 et 2016 [Pivot et Goupille, 2019].

Cette procédure est considérée comme primordiale depuis qu'un cas d'immunogénicité clinique grave a été répertorié dans les premières années d'utilisation des médicaments biologiques. L'EPREX^{MC}, une érythropoïétine synthétique qui n'avait jamais montré de risque d'immunogénicité à ses débuts, a dû subir un changement de formulation pour répondre à une nouvelle réglementation de l'European Health Authorities. Cette substitution a entraîné, chez certains patients, la production d'AAMN contre l'érythropoïétine endogène qui s'est traduite par une anémie grave [Casadevall, 2009; McKoy *et al.*, 2008]. Ces événements d'immunogénicité ont mené à la mise en place d'un mécanisme de vérification lors d'un changement de processus de fabrication. Le cas de l'Aranesp^{MC}, une forme modifiée de l'érythropoïétine, en est un bon exemple : le processus de fabrication ayant été changé pour en augmenter la production, plusieurs études cliniques comparatives ont été demandées par l'EMA pour statuer sur la bioéquivalence de l'Aranesp^{MC} pré- et postmodifications [Macdougall *et al.*, 2015].

Minimalement, lors d'un changement dans le processus de fabrication d'un médicament biologique, le fabricant doit démontrer, de façon théorique ou expérimentale, qu'il n'y a pas de changement significatif prévisible des caractéristiques physiques du médicament par rapport aux caractéristiques initialement démontrées (par exemple : propriétés physicochimiques, activité du médicament biologique, propriétés immunochimiques, pureté, contaminants, quantité) [FDA, 2005]. Cependant, si cela ne peut être démontré, le fabricant devra justifier pourquoi ces changements ne devraient pas avoir d'effet prévisible sur le profil d'efficacité ou d'innocuité du médicament, en se basant sur l'expérience clinique accumulée ou en fournissant des données précliniques ou cliniques pertinentes, un peu à l'image du processus d'approbation des médicaments biosimilaires.

2.2.3. Facteurs de risque d'immunogénicité

Caractéristiques de la molécule

Comme il a été mentionné précédemment, les caractéristiques des médicaments biologiques sont optimisées *in silico* et *in vitro* pour en minimiser les risques immunogéniques. Toutefois, certaines caractéristiques essentielles des médicaments biologiques ne peuvent être modifiées et peuvent contribuer à augmenter leur risque immunogénique. Tout d'abord, la complexité et la grosseur du médicament biologique permettent au système immunitaire de l'identifier rapidement comme étant une substance étrangère. Les anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab, rituximab, etc.) sont les plus complexes et présentent les plus forts potentiels immunogènes. Les protéines de fusion comme l'étanercept, suivies des facteurs de croissance (filgrastim,

époïétine, etc.), et les différentes formes de l'insuline montrent un profil immunogénique graduellement décroissant [EMA-CE, 2019; Vermeire *et al.*, 2018].

Ensuite, plus la structure moléculaire est différente de celle de l'humain, plus il y a de risques que le système immunitaire reconnaisse le médicament comme une molécule étrangère et réagisse contre lui. Un anticorps monoclonal chimérique comportant une partie non humaine (p. ex. infliximab) engendre une plus forte immunogénicité qu'un anticorps monoclonal entièrement humain (p. ex. adalimumab) [Vermeire *et al.*, 2018]. Par ailleurs, les produits biologiques interagissant avec une composante cellulaire (p. ex. récepteur) sont plus immunogènes que ceux ciblant les protéines solubles [EMA, 2017] ou les cellules immunitaires [Doevendans et Schellekens, 2019]. La tolérance immune, qui est la capacité du système immunitaire à accepter les différences minimales sur les molécules du soi, est aussi plus grande pour les protéines endogènes abondantes. Par conséquent, le risque d'immunogénicité est plus élevé pour un médicament biologique qui cible ou remplace un type de protéine trouvé en petite quantité (p. ex. cytokine ou facteur de croissance) ou chez un patient qui présente un manque total ou partiel d'une molécule endogène que le médicament vise à remplacer [Tovey et Lallemand, 2011]. Finalement, certaines chémokines sont associées à une forte incidence d'apparition d'AAM comme le recombinant du *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) utilisé dans le traitement des patients atteints du cancer. Cette immunogénicité est liée aux propriétés adjuvantes du GM-CSF [Rini *et al.*, 2005].

Caractéristiques du patient

L'un des facteurs de risque les moins prédictibles dans l'induction de l'immunogénicité est l'aspect « patient spécifique » qui contribue à la variation interpatient dans les études cliniques [EMA, 2017]. Tout d'abord, le polymorphisme génétique joue un rôle dans le développement de l'immunogénicité puisque cette dernière peut se développer chez certains individus ayant une variation génétique des antigènes de leucocytes humains (HLA) qui codent pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La qualité d'interaction entre le CMH exprimé par les cellules accessoires et le récepteur des cellules T exprimé par les lymphocytes T peut influencer l'évolution et l'intensité de la réponse immunitaire. La formation d'AAM serait aussi plus importante en fonction du groupe ethnique (le double chez les Afro-Américains comparativement aux Caucasiens) et en cas d'hémophilie associée à une mutation génétique spécifique, ce qui renforce l'importance du polymorphisme génétique [Kuriakose *et al.*, 2016]. L'âge est également impliqué dans le profil d'immunogénicité. Le système immunitaire évolue avec l'âge en s'adaptant et en se complexifiant pour ensuite décroître chez les adultes plus âgés et montrer graduellement une diminution de la quantité de plasmocytes (usines à anticorps) [Simon *et al.*, 2015]. Ainsi, les nouveau-nés et nourrissons (moins de 2 ans), les femmes enceintes et les personnes âgées montrent une réponse immunitaire plus faible avec peu de reconnaissance des peptides du non-soi, ce qui les rend vulnérables aux infections diverses. Par conséquent, les données observées dans un groupe d'enfants d'âge scolaire ne peuvent pas être extrapolées automatiquement à d'autres groupes d'âge étant donné les divergences de réponse immunitaire. [Ebina *et al.*, 2019; Simon *et al.*, 2015]. De plus, la fenêtre de biothérapie possible est inégale entre les groupes d'âge,

celle-ci étant plus courte chez les enfants, comparée à celle des adultes. De plus, l'usage des médicaments biologiques doit être étroitement surveillé chez les jeunes enfants atteints de la maladie de Crohn puisqu'ils présentent un plus haut risque de rechute des symptômes de la maladie [Panaccione *et al.*, 2019].

Caractéristiques de la maladie ou d'autres conditions cliniques concomitantes

Comme il en a été discuté dans les sections précédentes, l'état du système immunitaire d'un patient joue un rôle central dans l'immunogénicité d'un médicament biologique. Ainsi, les patients qui présentent un déficit immunitaire, quelle qu'en soit la cause (p. ex. condition médicale ou traitement pharmacologique), ont une plus grande tolérance immune au non-soi qui devrait réduire le risque d'apparition d'AAM. Notons, par exemple, ceux qui subissent la transplantation d'un organe solide, qui demande l'usage simultané de molécules immunosuppressives afin de prévenir le rejet de greffe [Jasiak et Park, 2016], les individus ayant une consommation chronique et sévère d'alcool [Szabo et Saha, 2015; Barr *et al.*, 2016] et les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les patients atteints de cancer et recevant une thérapie à base d'anticorps monoclonaux ont aussi moins de prédisposition à produire des AAM. Cependant, dans certains cas, la coadministration des anticorps monoclonaux avec un immunosuppresseur tel que le méthotrexate (MTX) est nécessaire au contrôle de la production d'AAM lors du traitement [Tovey et Lallemand, 2011].

À l'opposé, les patients ayant un système immunitaire activé par des pathologies sous-jacentes proposant un environnement pro-inflammatoire (infections virales, allergies, maladies auto-immunes et infections chroniques) peuvent être plus enclins à développer une réponse immunogénique aux médicaments biologiques. La sollicitation du système immunitaire lors d'une infection virale pourrait renforcer la réponse immunogénique contre un médicament biologique comme le ferait un adjuvant, entraînant ainsi la production abondante d'AAM [Hall *et al.*, 2018]. Dans le cas des allergies, le ratio entre les cellules effectrices (réponse allergique) et les cellules suppressives est déséquilibré, ce qui entraîne la production d'anticorps IgE. Ce sont d'ailleurs les cellules suppressives CD4+CD25+ qui déterminent le développement d'une réponse immune saine ou démesurée face à un allergène ou à une autre molécule du non-soi [Palomares *et al.*, 2017]. Le déficit de ces cellules suppressives se traduit par l'apparition de maladies auto-immunes (sclérose en plaques, diabète de type 1, psoriasis et polyarthrite rhumatoïde). Chez ces patients, la production d'AAM pourrait être facilitée par le manque de cellules suppressives. Le même mécanisme est aussi proposé pour expliquer la diminution de l'efficacité des médicaments biologiques anti-TNF lors du traitement de l'arthrite, de la spondylarthrite axiale, de la maladie de Crohn, du psoriasis et de l'arthrite psoriasique chez des personnes obèses, des conditions associées à un état d'inflammation chronique [Shan et Zhang, 2019]. La production abondante d'AAM pourrait être spécifique au stade avancé d'inflammation de certaines pathologies, l'incidence de la réaction immunogénique à l'infliximab étant possiblement plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde comparativement aux patients atteints de vasculite et de spondylarthrite séronégative [Vultaggio *et al.*, 2008]. De plus, les patients atteints d'un lymphome (un cancer du système lymphatique affectant les

cellules immunitaires) développeraient beaucoup moins d'AAM en réponse au rituximab comparativement aux patients atteints de lupus érythémateux (une maladie chronique auto-immune) [Van Walle *et al.*, 2007].

Caractéristiques du traitement

Certaines caractéristiques d'un traitement par un médicament biologique, notamment la fréquence et la voie d'administration ainsi que la dose administrée, peuvent en influencer l'immunogénicité [Schreitmüller *et al.*, 2019]. D'un côté, l'administration répétée de l'infliximab chez un même patient mène généralement à une perte d'efficacité [Dziechciarz *et al.*, 2016]. D'un autre côté, l'incidence d'AAMN semble être plus faible lors d'un traitement qui est continu et sur une longue période [Sethu *et al.*, 2012], alors que la réexposition à un même médicament biologique après une longue période sans traitement (ou traitement intermittent) pourrait augmenter le risque d'une réaction immunogénique importante, à l'image d'un vaccin, ce qui laisse croire que les traitements réguliers ou à intermittence de courte durée sont moins immunogènes [EMA, 2017; Vultaggio *et al.*, 2008]. De plus, l'administration de fortes concentrations de produits biologiques (plus spécifiquement les anticorps monoclonaux) pourrait entraîner une tolérance immunitaire chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels l'incidence de l'immunogénicité en réponse à l'infliximab est plus faible à fortes doses [Wasserman *et al.*, 2004].

Enfin, la voie d'administration peut aussi affecter l'immunogénicité d'un produit biologique, l'administration par voie orale étant celle engendrant le moins d'immunogénicité. Cette voie d'administration n'est toutefois pas envisageable pour les médicaments biologiques puisqu'ils peuvent facilement être dénaturés par l'environnement acide du système digestif. La taille et la sensibilité des médicaments biologiques nécessitent donc leur administration par injection, inhalation ou infusion, toutes des voies d'entrée sous haute surveillance immunitaire qui augmentent le risque de réaction immunogénique. Étant donné que les couches de la peau contiennent une grande quantité de cellules accessoires du système immunitaire, un traitement par voie muqueuse ou intraveineuse pourrait être à plus faible risque d'immunogénicité qu'une administration par voie sous-cutanée [Doevendans et Schellekens, 2019; Meritet *et al.*, 2001a; Meritet *et al.*, 2001b; Nagler-Anderson *et al.*, 2001].

En résumé...

- Le processus de développement des médicaments biologiques et d'approbation par les agences réglementaires permet de minimiser l'immunogénicité de ce type de médicaments.
 - Avant d'approuver un biosimilaire, Santé Canada exige la démonstration que son immunogénicité n'est pas supérieure à celle du médicament biologique de référence.
 - L'immunogénicité d'un médicament biologique doit être réévaluée lors de tout changement survenant dans le processus de fabrication.
- L'immunogénicité peut varier en fonction des caractéristiques du patient, de la molécule, de la maladie et du traitement.
- Le risque d'immunogénicité d'un médicament biologique est toutefois généralement plus élevé pour les molécules :
 - de plus grande taille (p. ex. anticorps monoclonaux);
 - d'origine étrangère ou hybride (séquence humaine combinée à une séquence étrangère);
 - qui ciblent un récepteur cellulaire (plutôt qu'une molécule soluble);
 - dont la protéine endogène correspondante est trouvée en faible quantité (ou est absente).
- Le risque d'immunogénicité d'un médicament biologique peut être plus grand chez les patients :
 - ayant un polymorphisme génétique augmentant l'intensité de la réponse immunitaire (p. ex. HLA);
 - dont le système immunitaire est pleinement fonctionnel et mature (p. ex. adulte sain) et qui présente un état pro-inflammatoire.

2.3. Innocuité de la substitution – Études avec comparateur

Parmi les études retenues, la majorité couvre une seule spécialité pour une ou plusieurs pathologies. Cependant, l'étude norvégienne de Jorgensen et ses collaborateurs (NOR-SWITCH) couvre plusieurs spécialités et pathologies : gastroentérologie (MC, CU), rhumatologie (PR, SA, AP) et dermatologie (Ps) [Jorgensen *et al.*, 2017]. Dans le présent rapport, les résultats provenant de cette étude sur la perte d'efficacité sont présentés pour chacune des spécialités, mais les résultats pour l'immunogénicité, l'innocuité et la rétention représentent les six pathologies combinées.

2.3.1. Gastroentérologie – maladies inflammatoires de l'intestin

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir les documents suivants traitant des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) : 2 ECRA réalisées en double insu [Ye *et al.*, 2019; Jorgensen *et al.*, 2017], 2 cohortes prospectives [Kang *et al.*, 2018; Ratnakumaran *et al.*, 2018], 1 cohorte rétrospective [Lukas *et al.*, 2020] et 2 cohortes prospectives comparées à des cohortes rétrospectives [Van Hove *et al.*, 2019; Guerra Veloz *et al.*, 2018] (annexe E, tableaux E1 à E11, E28, E29, E30). Au total, les ECRA comptaient 345 participants dont 298 étaient atteints de MC et 47 de CU alors que les cohortes comptaient 708 participants dont 568 étaient atteints de MC, 134 de CU et 6 de MII non définies. Il est à noter que les groupes de Kang et ses collaborateurs et de Van Hove et ses collaborateurs ont effectué leurs travaux avec des populations pédiatriques. Six des études incluaient des sujets ayant subi une substitution de traitement de l'infliximab BR (Remicade^{MC}) vers le biosimilaire CT-P13 [Van Hove *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2019; Guerra Veloz *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2018; Ratnakumaran *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017] alors que l'une évaluait la substitution de traitement de l'adalimumab BR (Humira^{MC}) vers le biosimilaire SB5 [Lukas *et al.*, 2020]. Elles ont été réalisées principalement en Europe et en République de Corée.

Les résultats rapportés en ce qui concerne la perte d'efficacité sont similaires dans les deux groupes de traitement pour les 7 études évaluant ce paramètre [Lukas *et al.*, 2020; Van Hove *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2019; Guerra Veloz *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2018; Ratnakumaran *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017]. Aucune différence statistiquement significative de la proportion des patients en rémission clinique n'a été observée entre les deux groupes de traitement après un suivi de 54 semaines pour l'étude de Ye et ses collaborateurs (BR/BR 53,7 % vs BR/BS 60,0 %, $p = 0,564$ et BS/BS 62,5 % vs BS/BR 58,2 %, $p = 0,700$); un suivi de 52 semaines pour Jorgensen et ses collaborateurs (MC : DTa : 6,1 [-9,6 à 21,9]; CU : DTa : -5,0 [-18,6 à 10,0]); un suivi de 12 mois pour Guerra Veloz et ses collaborateurs (MC : BR/BR 69,2 % vs BR/BS 67,7 %, $p = 0,992$; CU : BR/BR 75,0 % vs BR/BS 69,2 %, $p = 0,866$); Kang et ses collaborateurs (BR/BR 90,3 % vs BR/BS 88,6 % $p = 1,000$), Ratnakumaran et ses collaborateurs (BR/BR 47,4 % vs BR/BS 58,1 % $p = 0,370$). L'étude de Lukas et ses collaborateurs ne montrait pas de différence pour l'activité de la maladie (MC, HBI $p = 0,179$; CU, pMayo $p = 0,670$). L'étude de non-infériorité de Jorgensen et ses collaborateurs indique que le traitement au CT-P13 n'est pas inférieur à celui avec l'infliximab après une substitution de traitement quant à l'aggravation de la maladie lors du traitement de la colite ulcéreuse

ou de la maladie de Crohn. Il faut cependant noter que, pour cette dernière, l'écart observé dans l'aggravation de la maladie se situe à la limite de tolérance de 15 % fixée par les auteurs, soit -14,3 %.

Plusieurs paramètres biochimiques (p. ex. : protéine C-réactive (CRP), albumine, plaquette, hémoglobine, etc.) ont également été évalués dans les différentes études retenues et aucune différence cliniquement significative n'a été observée.

Concernant l'immunogénicité, des résultats sont présentés dans 4 études [Lukas *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017]. Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée dans 3 études [Lukas *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017]. Seul le nombre de nouveaux sujets avec des AAM a montré une différence statistiquement significative dans une des études retenues [Ye *et al.*, 2019].

- La proportion des sujets positifs pour des AAM à la fin du suivi dans les 2 groupes de traitement dans l'ECRA de Ye et ses collaborateurs variait ainsi : BR/BR 38,9 % vs BR/BS 54,5 %, $p = 0,126$; BS/BS 39,3 % vs BS/BR 32,7 %, $p = 0,554$. L'écart était de BR/BR 90,3 % vs BR/BS 94,3 %, $p = 0,888$ dans la cohorte de Kang et ses collaborateurs et de BR/BR 2,2 % vs BR/BS 2,2 %, $p = 1,000$ pour l'étude sur l'adalimumab de Lukas et ses collaborateurs.
- La différence dans la proportion des nouveaux sujets positifs pour des AAM entre les 2 groupes de traitement dans l'ECRA de Ye et ses collaborateurs était significative pour BR/BR 0 % vs BR/BS 12,7 %, $p = 0,012$, mais non significative pour BS/BS 3,6 % vs BS/BR 5,4 %, $p = 0,679$. Ce résultat est également non statistiquement significatif dans la cohorte de Kang et ses collaborateurs : BR/BR 5,6 % vs BR/BS 2,6 %, $p = 0,610$.
- Une seule étude a évalué la présence d'AAMN chez les sujets à la fin de la période d'étude et montre des résultats sans différence statistiquement significative : BR/BR 10,7 % vs BR/BS 12,5 %, $p = 0,573$ [Jorgensen *et al.*, 2017].
- Deux études ont évalué la présence de nouveaux AAMN chez les sujets pendant la période de l'étude et montrent des résultats sans différence statistiquement significative variant entre 0 % et 7,9 % [Ye *et al.*, 2019; Jorgensen *et al.*, 2017].

En ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a pu être détectée entre les 2 groupes de traitement parmi les 6 études qui ont évalué ce paramètre [Van Hove *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2019; Guerra Veloz *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2018; Ratnakumaran *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou effets indésirables associés au traitement (EIAT) au cours de la période d'étude était similaire parmi les groupes dans 4 études, passant de 25,9 % à 72,7 % [Van Hove *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017]. Bien qu'ils soient toujours non statistiquement différents, ces résultats étaient beaucoup plus

faibles pour une cohorte et variaient de 9,2 % à 11,2 % [Guerra Veloz et al., 2018].

- La proportion totale des sujets ayant développé des effets indésirables graves (EIG) ou des effets indésirables graves associés au traitement (EIGAT) au cours de la période d'étude était similaire parmi les groupes dans les 5 études évaluant ce paramètre et variait entre 0 % et 10,0 % [Van Hove et al., 2019; Ye et al., 2019; Guerra Veloz et al., 2018; Kang et al., 2018; Jorgensen et al., 2017].

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée entre les 2 groupes de traitement pour les 4 études qui ont évalué le taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude. Le taux de rétention variait de 83,9 % à 97,0 % parmi les études qui ont évalué ce paramètre [Ye et al., 2019; Guerra Veloz et al., 2018; Kang et al., 2018; Jorgensen et al., 2017]. Il est à noter qu'aucune différence statistiquement significative du taux d'arrêt de traitement causé par des effets indésirables n'a été observée dans les études, ce taux variant entre 0 % et 6,5 %. [Van Hove et al., 2019; Ye et al., 2019; Guerra Veloz et al., 2018; Kang et al., 2018; Ratnakumaran et al., 2018]

À la suite de la recherche systématique, 10 revues systématiques (RS) ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'une substitution de traitement d'un BR vers un BS et incluant des études portant sur les MII ont été considérées [Moayyedi et al., 2020; Bakalos et Zintzaras, 2019; Feagan et al., 2019; Cohen et al., 2018a; Gisbert et Chaparro, 2018; McKinnon et al., 2018; Numan et Faccin, 2018; Inotai et al., 2017; Moots et al., 2017; Radin et al., 2017]. Plusieurs de ces RS concluent que les résultats cumulatifs des données publiées ne montrent pas de différence significative pour la perte d'efficacité, l'immunologie ou l'innocuité [Feagan et al., 2019; Cohen et al., 2018a; Gisbert et Chaparro, 2018; Radin et al., 2017] et la différence signalée dans certaines études serait probablement explicable par une aggravation subjective de la maladie et de l'innocuité du traitement [Bakalos et Zintzaras, 2019; Inotai et al., 2017]. D'autres RS concluent que l'absence d'effet clinique lors d'une substitution de traitement vers ces BS n'a pas encore été pleinement démontrée sur le plan de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité à long terme [McKinnon et al., 2018; Numan et Faccin, 2018; Moots et al., 2017] et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises. Une RS incluant des études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse présente une méta-analyse dont les résultats sont statistiquement significatifs en faveur du médicament biologique de référence pour une perte de réponse ou une progression de la maladie (RR 0,64 [IC à 95% : 0,44 à 0,94]) [Moayyedi et al., 2020]. L'une des études présentes dans cette méta-analyse est publiée uniquement dans un résumé de congrès [Röder et al., 2018]. Elle n'a pu être retenue pour la présente RS, car le manque de détails n'a pas permis l'évaluation de sa qualité méthodologique.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. L'ECRA de Ye n'a pas été conçu avec une puissance statistique suffisante pour analyser la période d'extension, période où s'effectue la substitution de traitement vers le biosimilaire. Celui de Jorgensen n'était pas conçu afin d'avoir la puissance statistique pour démontrer la non-infériorité au sein de chaque pathologie analysée, mais bien pour l'ensemble des pathologies. De plus, une certaine hétérogénéité est constatée entre les populations des

différentes études : sujets adultes atteints d'une maladie active ou stable, sujets pédiatriques, déséquilibre dans les différentes pathologies analysées, présence de comorbidité et de comédication. L'analyse des résultats pour l'efficacité et les AAM a été effectuée avec des outils diagnostiques différents. Dans les cohortes, la répartition des groupes était non aléatoire et souvent au choix du sujet. Une variation importante dans la taille des groupes à l'étude et une faible taille des populations ont également été constatées.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (voir le tableau F1 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

2.3.2. Rhumatologie – arthrite inflammatoire

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 16 études primaires qui ont évalué l'effet d'une substitution d'un traitement biologique chez des personnes atteintes d'arthrite inflammatoire : 9 ECRA réalisés en double insu [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Genovese *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017], 2 cohortes prospectives [Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Vergara-Dangond *et al.*, 2017], 1 cohorte rétrospective [Yazici *et al.*, 2018], 1 cohorte prospective comparée à une cohorte rétrospective [Scherlinger *et al.*, 2018], 1 cohorte prospective comparée à une cohorte historique [Tweehuysen *et al.*, 2018] et 2 cohortes rétrospectives comparées à des cohortes historiques [Glintborg *et al.*, 2019; Glintborg *et al.*, 2017] (annexe E, tableaux E12 à E23, E28, E29, E30).

Parmi les 7 ECRA, 3 portaient sur le traitement par l'infliximab (BR Remicade^{MC} vers le BS CT-P13) [Alten *et al.*, 2019; Smolen *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017], 4 portaient sur le traitement par l'adalimumab (BR Humira^{MC} vers le BS BI695501 [Cohen *et al.*, 2018b], le BS SB5 [Yamanaka *et al.*, 2020; Weinblatt *et al.*, 2018] ou le BS FKB327 [Genovese *et al.*, 2019]) et 2 portaient sur le traitement par le rituximab (BR Rituxan^{MC} ou MabThera^{MC} vers le BS CT-P10 [Shim *et al.*, 2019] ou le BS GP2013 [Tony *et al.*, 2019]). De plus, la majorité des participants inclus dans ces études étaient atteints de PR.

Parmi les 7 cohortes, 5 étudiaient des sujets ayant subi une substitution de traitement de l'infliximab (BR Remicade^{MC} vers le BS CT-P13) [Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Scherlinger *et al.*, 2018; Yazici *et al.*, 2018; Glintborg *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et al.*, 2017] et 2 étudiaient des sujets ayant subi une substitution de traitement de l'étanercept (BR Enbrel^{MC} vers le BS SB4 [Glintborg *et al.*, 2019; Tweehuysen *et al.*, 2018]).

Au total, les ECRA comptaient 4 274 participants dont 4 153 étaient atteints de PR, 91 de SA et 30 d'AP. Les cohortes comptaient 969 participants dont 729 étaient atteints de PR, 227 de SA, aucun d'AP et 13 d'arthrite non spécifiée. Les 3 cohortes comparées à des cohortes historiques comptaient 3 488 participants dont 2 055 étaient atteints de PR, 778 de SA et 655 d'AP. Deux des cohortes historiques [Glintborg *et al.*, 2019; Tweehuysen *et al.*, 2018] comptaient 2 615 participants dont 1 641 étaient atteints de PR, 481 de SA et 473 d'AP. La description de la cohorte historique de Glintborg et ses collaborateurs [2017] est manquante. La durée du suivi pour toutes les études retenues variait de 12 semaines à 18 mois, avec une majorité des études ayant effectué un suivi de plus de 24 semaines.

Ces études ont été réalisées principalement en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique latine, mais aussi en Asie du Pacifique, en Australie, en Russie, en Israël et en Afrique du Nord.

Parmi les études retenues, 12 ont cherché à savoir si une substitution du traitement biologique menait à une perte d'efficacité du traitement et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans 11 de ces études [Alten *et al.*, 2019; Glintborg *et al.*, 2019; Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Scherlinger *et al.*, 2018; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Glintborg *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et*

al., 2017]. Seul l'ECRNA (comparé à une cohorte historique) de Tweehuysen et ses collaborateurs montre une différence d'efficacité statistiquement significative, en faveur du groupe BR chez les personnes atteintes de PR ou d'AP (DAS28-CRP, DRa 0,15 [IC à 95 % : 0,05 à 0,25]). Les auteurs mentionnent que ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents. Il faut aussi noter que les paramètres analysés pour évaluer la perte d'efficacité du traitement différaient entre les études et en fonction de la pathologie en cause. Dans l'étude de Smolen et ses collaborateurs, il est indiqué qu'une certaine réduction dans la réponse au traitement, basée sur l'ACR20, est observée chez les sujets ayant changé de traitement (BR/BS) et n'ayant subi aucune augmentation de dose durant la période de suivi comparativement aux sujets ayant été soit toujours traités avec le BR (BR/BR) ou avec le BS (BS/BS). Mais cette différence observée n'est pas statistiquement significative.

Aucune différence statistiquement significative dans le taux d'immunogénicité n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 8 ECRA retenus qui ont évalué ce paramètre [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Genovese *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017].

- La proportion des sujets positifs pour des AAM à la fin de la période d'étude variait entre 42,0 % et 50,5 % dans les études qui portaient sur l'infliximab [Alten *et al.*, 2019; Smolen *et al.*, 2018], entre 0 % et 61,0 % dans les études qui portaient sur l'adalimumab [Yamanaka *et al.*, 2020; Genovese *et al.*, 2019; Weinblatt *et al.*, 2018] et entre 0 % et 12,9 % dans les études qui portaient sur le rituximab [Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019].
- La proportion des sujets positifs ayant développé de nouveaux AAM à la fin de la période d'étude variait entre 14,6 % et 14,9 % dans l'étude qui portait sur l'infliximab [Smolen *et al.*, 2018], entre 6,3 % et 12,6 % dans l'étude qui portait sur l'adalimumab [Weinblatt *et al.*, 2018] et entre 0 % et 1,9 % dans les études qui portaient sur le rituximab [Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019].
- La proportion des sujets positifs pour des AAMN à la fin de la période d'étude variait entre 10,7 % et 34,3 % dans les études qui portaient sur l'infliximab [Alten *et al.*, 2019; Jorgensen *et al.*, 2017], entre 0 % et 12,6 % dans l'étude qui portait sur l'adalimumab [Yamanaka *et al.*, 2020] et était de 0 % dans les études qui portaient sur le rituximab [Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019].
- La proportion des sujets positifs pour de nouveaux AAMN à la fin de la période d'étude variait entre 7,1 % et 7,9 % dans l'étude qui portait sur l'infliximab [Jorgensen *et al.*, 2017].

En ce qui concerne le nombre de sujets ayant développé des effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 11 études qui ont évalué ces paramètres [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Glintborg *et al.*, 2019; Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et al.*, 2017].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou des EIAT au cours de la période d'étude variait entre 21,3 % et 69,8 % dans les 9 études qui ont évalué ce paramètre [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et al.*, 2017].
- La proportion totale des sujets ayant développé des EIG ou des EIGAT au cours de la période d'étude variait entre 0 % et 16,7 % dans les 11 études qui ont évalué ce paramètre [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Glinborg *et al.*, 2019; Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et al.*, 2017].

Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans 8 des 12 études qui ont évalué ce paramètre [Genovese *et al.*, 2019; Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Glinborg *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017], ce taux variant entre 86,1 % et 100 %.

Un taux de rétention statistiquement plus faible dans le groupe BS par rapport au groupe BR est observé dans la cohorte de Scherlinger et ses collaborateurs (BR/BR 87,8 % vs BR/BS 71,9 %, $p = 0,013$), et dans la cohorte de Yazici et ses collaborateurs (BR/BR 66,1 % vs BR/BS 13,0 %, $p < 0,001$). Dans leurs études de 2017 et 2019, Glinborg et ses collaborateurs présentent une différence statistiquement significative dans le taux de rétention ajusté entre le groupe BR/BS et une cohorte historique (BRH) (2017 : BRH 86,8 % [IC à 95% : 84,8 à 88,8] vs BR/BS 83,4 % [IC à 95 % : 80,8 à 86,2], $p = 0,03$; 2019 : BRH vs BR/BS $RR_{Ia} = 1,76$ [IC à 95% : 1,39 à 2,23], $p < 0,0001$). Certains facteurs pouvant favoriser un arrêt de traitement avec le produit BS ont été relevés dans ces 4 articles : l'usage de MTX, le niveau de CRP, le score d'évaluation globale de l'activité de la maladie (PGS, PGA), le traitement depuis moins d'un an avec le BR, la présence de rémission avec la substitution de traitement. Deux études indiquent également que le taux de rétention serait plus faible chez les patients ayant changé pour le BS lorsqu'ils sont atteints de PR plutôt que de SA ou d'AP [Glinborg *et al.*, 2019; Scherlinger *et al.*, 2018].

En ce qui concerne le taux d'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans 10 études sur 11 qui évaluaient ce paramètre [Yamanaka *et al.*, 2020; Alten *et al.*, 2019; Kaltsonoudis *et al.*, 2019; Shim *et al.*, 2019; Tony *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018b; Smolen *et al.*, 2018; Weinblatt *et al.*, 2018; Jorgensen *et al.*, 2017; Vergara-Dangond *et al.*, 2017]. Une augmentation statistiquement significative du taux d'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT a toutefois été observée dans l'étude de Tweehuysen et ses collaborateurs (BR/BR 2,2 % vs BR/BS 4,5 %, $p = 0,026$).

À la suite de la recherche systématique, 9 RS qui ont pour objectif d'évaluer l'effet d'une substitution de traitement d'un BR vers un BS et qui incluent des études portant sur l'arthrite inflammatoire ont été considérées [Bakalos et Zintzaras, 2019; Feagan *et al.*,

2019; Cohen *et al.*, 2018a; Declerck *et al.*, 2018; McKinnon *et al.*, 2018; Numan et Faccin, 2018; Inotai *et al.*, 2017; Moots *et al.*, 2017; Radin *et al.*, 2017]. Plusieurs de ces RS concluent que les résultats cumulatifs des données publiées ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement pour ce qui est de la perte d'efficacité du traitement, de l'immunogénicité ou de l'innocuité [Feagan *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2018a; Radin *et al.*, 2017], et la différence signalée dans certaines études serait probablement explicable par une aggravation subjective de la maladie et de l'innocuité du traitement, ou par l'effet nocebo [Bakalos et Zintzaras, 2019; Inotai *et al.*, 2017]. D'autres RS concluent que l'absence d'effet clinique lors d'une substitution de traitement vers ces BS n'a pas encore été pleinement démontrée sur le plan de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité à long terme [Declerck *et al.*, 2018; McKinnon *et al.*, 2018; Numan et Faccin, 2018; Moots *et al.*, 2017] et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. En ce qui concerne les ECRA, certaines études n'ont pas été conçues pour évaluer les critères secondaires à partir d'une hypothèse formelle et les résultats ont été interprétés sur la base de statistiques descriptives. En outre, ces études n'étaient pas conçues pour effectuer des comparaisons statistiques entre les 2 groupes de traitement, mais consistaient plutôt en des périodes d'extension d'études, ce qui signifie que la puissance statistique était potentiellement insuffisante pour détecter une différence entre les groupes de traitement à la fin de la période à l'étude. Les résultats obtenus doivent donc être analysés en conséquence. Par ailleurs, l'étude de Jorgensen n'était pas conçue pour démontrer la non-infériorité au sein de chaque groupe diagnostique et la faible taille de l'échantillonnage peut avoir mené à un biais de sélection. De plus, les populations des études n'étaient pas homogènes : sujets adultes atteints d'une maladie active ou stable, prépondérance de sujets atteints de PR.

Les cohortes montrent aussi plusieurs limitations. La répartition était non aléatoire et souvent au choix du patient. Des variations dans la taille des groupes à l'étude et dans les caractéristiques basales des sujets ont été constatées ainsi qu'une taille d'échantillon de population faible. La durée du traitement préalable avec le médicament biologique de référence était variable entre les cohortes d'une même étude et entre les études. Les comédications pouvaient varier pour une même maladie (p. ex : prise de méthotrexate, acide folique). Certaines études avaient de courtes périodes de suivi et dans plusieurs aucune raison pour la discontinuation n'était mentionnée. L'utilisation de cohortes historiques peut engendrer des biais de sélection, temporels et de performance.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets atteints d'arthrite inflammatoire (voir le tableau F2 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'ils sont comparés aux sujets pour lesquels on a maintenu le médicament biologique de référence.

Niveau de preuve scientifique : Élevé

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

2.3.3. Dermatologie – psoriasis en plaques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 5 études primaires, toutes des ECRA en double insu, qui ont évalué l'effet d'une substitution d'un traitement avec un médicament biologique chez des personnes atteintes de psoriasis en plaques [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017] (annexe E, tableaux E24 à E27, E28, E29, E30).

Parmi ces 5 ECRA, 1 portait sur le traitement par l'infliximab (BR Remicade^{MC} vers le BS CT-P13 [Jorgensen *et al.*, 2017]), 3 portaient sur le traitement par l'adalimumab (BR Humira^{MC} vers le BS ABP501 [Blauvelt *et al.*, 2018; Papp *et al.*, 2017]) ou le

BS MSB11022 [Hercogova *et al.*, 2020]) et 1 portait sur le traitement par l'étanercept (BR Enbrel^{MC} vers le BS GP2015 [Griffiths *et al.*, 2017]). Au total, 1 824 sujets atteints de Ps faisaient partie de ces études qui ont été réalisées principalement en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, mais aussi en Australie et en Afrique du Sud. Les durées de suivi des études retenues variaient de 48 à 66 semaines pour l'étude totale et de 32 à 52 semaines pour la période suivant la substitution de traitement vers un BS. Par ailleurs, deux des ECRA retenues effectuaient de multiples substitutions [Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017], alternant les traitements 3 ou 4 fois toutes les 6 semaines.

Parmi les études retenues, 3 ont cherché à savoir si une substitution du traitement biologique menait à une perte d'efficacité du traitement et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe dont le traitement a été substitué pour un biosimilaire comparativement au groupe qui est demeuré avec le médicament biologique de référence (% du PASI 75 : BR/BR 87,1 % vs BR/BS 81,2 % [Papp *et al.*, 2017]; variation dans le PASI : BR/BR $-94,0 \pm 9,7$ vs BR/BS $-94,8 \pm 9,7$ [Hercogova *et al.*, 2020]; PASI : $-0,28$ [IC à 95 % : $-1,10$ à $0,55$] [Jorgensen *et al.*, 2017]).

De plus, aucune différence statistiquement significative du taux d'immunogénicité n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 5 ECRA qui ont évalué ce paramètre [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017].

- La proportion des sujets positifs pour des AAM à la fin de la période d'étude variait entre 35,8 % et 88,5 % dans les études qui portaient sur l'adalimumab [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Papp *et al.*, 2017] et entre 0 % et 1,1 % dans l'étude qui portait sur l'étanercept [Griffiths *et al.*, 2017].
- Aucune des études n'a rapporté de résultat pour les nouveaux AAM.
- La proportion des sujets positifs pour des AAMN à la fin de la période d'étude variait entre 10,7 % et 12,5 % dans l'étude qui portait sur l'infliximab [Jorgensen *et al.*, 2017], entre 20,3 % et 39,3 % dans les études qui portaient sur l'adalimumab [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Papp *et al.*, 2017] et était de 0 % dans l'étude qui portait sur l'étanercept [Griffiths *et al.*, 2017].
- La proportion des sujets positifs pour de nouveaux AAMN à la fin de la période d'étude variait entre 7,1 % et 7,9 % dans l'étude qui portait sur l'infliximab [Jorgensen *et al.*, 2017].

En ce qui concerne le nombre de sujets qui ont développé des effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 5 études qui ont évalué ce paramètre [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou des EIAT au cours de la période d'étude variait entre 46,0 % et 77,3 % dans les 5 études qui ont évalué ce paramètre [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EIG ou des EIGAT au cours de la période d'étude variait entre 2,4 % et 10,0 % dans les 5 études qui ont évalué ce paramètre [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017].

Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 5 études qui ont évalué ce paramètre [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017], ce taux variant entre 74,6 % et 100 %.

En ce qui concerne l'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce paramètre dans les 5 études [Hercogova *et al.*, 2020; Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017; Jorgensen *et al.*, 2017; Papp *et al.*, 2017]. Les résultats variaient entre 1,3 % et 11,1 %.

À la suite de la recherche systématique, 4 RS qui avaient pour objectif d'évaluer l'effet de la substitution de traitement d'un BR vers un BS et qui incluaient des études portant sur le psoriasis en plaques ont été considérées [Ebbers *et al.*, 2019; McKinnon *et al.*, 2018; Numan et Faccin, 2018; Moots *et al.*, 2017]. Ebbers et ses collaborateurs concluent dans leur RS que les résultats cumulatifs des données publiées ne montrent pas de différences significatives pour la perte d'efficacité, l'immunologie ou l'innocuité. Cependant, les autres RS concluent que l'effet d'un passage à ces BS n'a pas encore été pleinement démontré sur le plan de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité à long terme [McKinnon *et al.*, 2018; Numan et Faccin, 2018; Moots *et al.*, 2017] et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. Certaines études n'ont pas été conçues pour évaluer la substitution de traitement et la puissance statistique pour les paramètres secondaires pourrait être potentiellement insuffisante pour détecter une différence entre les groupes de traitement à la fin de la période à l'étude. La portée des résultats obtenus doit donc être analysée en conséquence. Par ailleurs, l'étude de Jorgensen n'était pas conçue pour démontrer la non-infériorité au sein de chaque groupe diagnostique, mais seulement pour l'ensemble des pathologies combinées. Les populations à l'étude étaient homogènes et pourraient ne pas être représentatives des populations présentes en clinique. La faible taille de l'échantillonnage pourrait mener à un biais de sélection.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets atteints de psoriasis en plaques (voir le tableau F3 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

2.3.4. Oncologie – cancer du sein (prévention de la neutropénie, HER2 positif)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 2 études primaires, des ECRA en double insu, qui ont évalué l'effet d'une substitution d'un traitement de médicament biologique chez des personnes atteintes d'un cancer du sein [Blackwell *et al.*, 2018; Von Minckwitz *et al.*, 2018] (annexe E, tableaux E31 à E34).

Parmi ces 2 ECRA, 1 portait sur le traitement par le filgrastim (BR Neupogen^{MC} vers le BS EP2006 Zarxio^{MC}) pour la prévention de la neutropénie sévère [Blackwell *et al.*, 2018] et l'autre portait sur le traitement par le trastuzumab (BR Herceptin^{MC} vers le BS ABP980) de personnes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif [Von Minckwitz *et al.*, 2018]. Au total, ces études internationales ont inclus

939 participants. Un suivi d'une durée de 6 cycles de chimiothérapie a été effectué pour le filgrastim et de 52 semaines pour le trastuzumab.

Parmi les études retenues, seule celle sur le filgrastim a cherché à savoir si une substitution du traitement avec un médicament biologique vers le biosimilaire menait à une perte d'efficacité. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à ce sujet entre le groupe dont le traitement a été substitué pour un biosimilaire comparativement au groupe qui est demeuré avec le médicament biologique de référence (différence dans la neutropénie fébrile : -3,4; IC à 95 % : -9,65 à 4,96) [Blackwell *et al.*, 2018].

De plus, aucune différence statistiquement significative du taux d'immunogénicité n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans l'étude qui a évalué ce paramètre puisque les AAMN étaient négatifs chez tous les sujets [Blackwell *et al.*, 2018].

En ce qui concerne le nombre de sujets qui ont développé des effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 2 études retenues [Blackwell *et al.*, 2018; Von Minckwitz *et al.*, 2018].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou des EIAT au cours de la période d'étude variait de 95,3 % à 96,1 % dans l'étude de Blackwell et de 32,2 % à 38,6 % dans l'étude de Von Minckwitz.
- La proportion totale des sujets ayant développé des EIG ou des EIGAT au cours de la période d'étude variait de 2,0 % à 4,7 % dans l'étude de Blackwell et était de 3,5 % dans les 2 groupes de traitement dans l'étude de Von Minckwitz.

Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude n'a également été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 2 études retenues [Blackwell *et al.*, 2018; Von Minckwitz *et al.*, 2018]. Ce taux variait entre 86,4 % et 96,0 %.

En ce qui concerne le taux d'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce paramètre dans les 2 études retenues [Blackwell *et al.*, 2018; Von Minckwitz *et al.*, 2018]. Aucun sujet n'a eu d'EIAT menant à l'arrêt du traitement dans l'étude de Blackwell alors que le taux variait entre 1,8 % et 2,3 % dans l'étude de Von Minckwitz.

À la suite de la recherche systématique, 2 revues systématiques qui avaient pour objectif d'évaluer l'effet d'une substitution de traitement d'un BR vers un BS et qui incluaient des études réalisées chez des personnes atteintes d'un cancer ont été considérées [Declerck *et al.*, 2018; McKinnon *et al.*, 2018]. Ces 2 RS concluent que le passage aux BS n'a pas encore été pleinement démontré en matière d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité à long terme et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. Les deux études concernent le cancer du sein, mais l'une porte sur la prévention de la neutropénie alors que l'autre porte sur le traitement du cancer du sein HER2 positif. La généralisation des résultats peut être limitée par la sélection d'une population de patients spécifiques.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets qui ont reçu des traitements de prévention de la neutropénie et des traitements contre le cancer du sein HER2 positif (voir les tableaux F4 et F5 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible et insuffisant, respectivement

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible et insuffisant, respectivement

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

2.3.5. Endocrinologie – diabète

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 études primaires qui ont évalué l'effet d'une substitution d'un traitement avec un médicament biologique chez des personnes atteintes de diabète, dont 1 ECRA en double insu (étude ELEMENT 2 [Rosenstock *et al.*, 2015]), 1 ECRA à devis ouvert (étude INSTRIDE 3 [Blevins *et al.*, 2019]) et une analyse post-hoc de 2 ECRA, soit les études ELEMENT 1 et ELEMENT 2 [Hadjiyianni *et al.*, 2016] (annexe E, tableaux E35 à E38). Les études ELEMENT 1 et ELEMENT 2 ont recruté des sujets qui étaient déjà traités par le BR

Lantus^{MC} au moment de leur entrée dans l'étude ainsi que des sujets qui ne recevaient aucun traitement avec un médicament biologique. Par contre, les résultats n'étaient pas présentés selon le statut médicamenteux des sujets à leur entrée pour la publication originale de l'étude ELEMENT 1 [Blevins *et al.*, 2015], alors que cette distinction n'était présente que pour quelques résultats dans la publication originale de l'étude ELEMENT 2. L'analyse post-hoc de Hadjiyianni et ses collaborateurs permet toutefois de faire cette distinction dans les résultats de ces 2 études, sans combiner ceux-ci. Pour éviter une duplication des résultats dans la présente revue systématique, seulement les données qui n'apparaissent pas dans la publication originale de l'étude ELEMENT 2 ainsi que toutes les données relatives à l'étude ELEMENT 1 ont été extraites de l'analyse post-hoc présentée par Hadjiyianni. Pour simplifier la présentation des résultats, le nom des études sera utilisé pour la suite de l'analyse plutôt que celui des auteurs de la publication.

Les études ELEMENT 1 et ELEMENT 2 portaient sur le traitement par l'insuline glargine (BR Lantus^{MC} vers le BS LY IGlAr) de personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) ou de diabète de type 2 (DT2), respectivement [Hadjiyianni *et al.*, 2016; Rosenstock *et al.*, 2015], alors que l'étude INSTRIDE 3 portait sur le traitement du DT1 par l'insuline glargine (BR Lantus^{MC} vers le BS MYL-1501D [Blevins *et al.*, 2019]). Au total, 878 sujets atteints de diabète faisaient partie de ces études dont 579 pour le DT1 et 299 pour le DT2. Elles ont été réalisées principalement en Europe, en Amérique du Nord, mais aussi en Corée, à Taiwan et au Japon. Les durées de suivi des études retenues variaient de 28 à 52 semaines. Par ailleurs, dans leur ECRA, Blevins et ses collaborateurs ont effectué de multiples substitutions, alternant les traitements 3 fois, toutes les 12 semaines.

En ce qui concerne la perte d'efficacité du traitement, aucune différence statistiquement significative des niveaux de HbA1c n'a été observée entre le groupe dont le traitement a été substitué pour un biosimilaire comparativement au groupe qui est demeuré avec le médicament biologique de référence (INSTRIDE 3 : 0,01, IC à 95 % : -0,085 à 0,101, $p > 0,05$; ELEMENT 2 : -0,004, IC à 95 % : -0,193 à 0,185, $p > 0,05$; ELEMENT 1 : -0,018, IC à 95 % : -0,149 à 0,112, $p > 0,05$) [Blevins *et al.*, 2019; Hadjiyianni *et al.*, 2016; Rosenstock *et al.*, 2015].

De plus, aucune différence statistiquement significative du taux d'immunogénicité n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les études ELEMENT 1, ELEMENT 2 et INSTRIDE 3 ($p > 0,05$) [Blevins *et al.*, 2019; Hadjiyianni *et al.*, 2016].

- La proportion des sujets positifs pour des AAM à la fin de la période d'étude variait entre 9,8 % et 12,4 % dans l'étude ELEMENT 1 et entre 2,8 % et 5,8 % dans l'étude ELEMENT 2 [Hadjiyianni *et al.*, 2016].
- La proportion des sujets positifs pour de nouveaux AAM à la fin de la période d'étude variait entre 14,1 % et 14,3 % dans l'étude INSTRIDE 3 [Blevins *et al.*, 2019] et entre 3,8 % et 6,8 % dans l'étude ELEMENT 1 [Hadjiyianni *et al.*, 2016].

- Aucune des études n'a rapporté de résultat pour les AAMN.
- Aucune des études n'a rapporté de résultat pour les nouveaux AAMN.

En ce qui concerne le nombre de sujets qui ont développé des effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les études retenues ($p > 0,05$ dans les études ELEMENT 1 et 2; $p = 0,853$ dans l'étude INSTRIDE 3 [Blevins *et al.*, 2019; Hadjiyianni *et al.*, 2016]. Une diminution statistiquement significative du taux d'EIGAT est toutefois observée dans le groupe dont le traitement a été substitué pour un biosimilaire comparativement au groupe qui est demeuré avec le médicament biologique de référence dans l'étude ELEMENT 2 (BR/BR 8,3 % vs BR/BS 2,6 %, $p = 0,038$) [Hadjiyianni *et al.*, 2016].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou des EIAT au cours de la période d'étude variait de 61,5 à 66,7 % dans les études effectuées chez des sujets atteints de DT1 (INSTRIDE 3 et ELEMENT 1) et de 47,9 à 48,4 % dans l'étude effectuée chez des sujets atteints de DT2 (ELEMENT 2) [Blevins *et al.*, 2019; Hadjiyianni *et al.*, 2016].
- La proportion totale des sujets ayant développé des EIG ou des EIGAT au cours de la période d'étude variait de 3,1 à 4,8 % dans l'étude INSTRIDE 3 [Blevins *et al.*, 2019] et de 7,8 à 9,4 % dans l'étude ÉLEMENT 1 [Hadjiyianni *et al.*, 2016].

Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude (BR/BR 92,1 % vs BR/BS 95,3 %, $p = 0,49$) ou du taux d'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT (BR/BR 1,6 % vs BR/BS 0 %, $p = 0,496$) n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans la seule étude qui a évalué ces paramètres [Blevins *et al.*, 2019].

À la suite de la recherche systématique, une seule revue systématique qui a pour objectif d'évaluer l'effet d'une substitution de traitement d'un BR vers un BS et qui inclut des études portant sur le diabète a été considérée [McKinnon *et al.*, 2018]. Les auteurs de cette RS concluent que l'effet d'une substitution de traitement vers un BS sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité à long terme n'a pas encore été pleinement démontré et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. Certaines études n'ont pas été conçues pour évaluer l'effet d'une substitution de traitement et la puissance statistique pourrait être potentiellement insuffisante pour détecter une différence entre les groupes de traitement à la fin de la période à l'étude. La généralisation des résultats peut être limitée par la sélection d'une population de patients qui peut être moins hétérogène que dans la pratique clinique. L'un des ECRA était ouvert, ce qui peut mener à un biais de détection.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets atteints de diabète de type 1 ou de type 2 (voir le tableau F6 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Élevé

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

2.3.6. Hématologie/Néphrologie – anémie causée par une maladie rénale chronique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 4 études primaires qui ont évalué l'effet d'une substitution d'un traitement avec un médicament biologique par époétine chez des personnes hémodialysées en raison d'une anémie causée par une maladie rénale chronique : 1 ECRA réalisé en double insu [Haag-Weber *et al.*, 2009], 1 ECRA à devis ouvert [Thadhani *et al.*, 2018] et 2 cohortes rétrospectives [Belleudi *et al.*, 2019; Minutolo *et al.*, 2017] (annexe E, tableaux E39 à E42).

Les médicaments biologiques de type époétine utilisés variaient dans ces 4 études selon les substitutions de traitement suivantes : du BR Epogen^{MC} ou Procrit^{MC} vers le BS RetacritTM dans l'étude de Thadhani et ses collaborateurs; du BR Eprex^{MC}/Erypo^{MC} vers le BS Binocrit^{MC} dans l'étude de Haag-Weber et ses collaborateurs; du BR époétine alpha Eprex^{MC}, époétine beta NeoRecormo^{MC} ou darbépoétine Aranesp^{MC} vers le BS Binocrit^{MC} ou Retacrit^{MC} dans l'étude de Minutolo et ses collaborateurs; du BR Eprex^{MC} vers le BS Abseamed^{MC}, Retacrit^{MC} ou Binocrit^{MC} dans l'étude de Belleudi et ses collaborateurs. Cette dernière étude évaluait également la substitution d'un BS vers son BR. Au total, ces études incluaient 5 402 participants et ont été effectuées en Europe et aux États-Unis. Les durées de suivi des études variaient de 24 à 52 semaines.

Les 4 études retenues ont évalué la perte d'efficacité à la suite de la substitution du traitement avec un médicament biologique. À ce sujet, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans 3 de ces études entre le groupe dont le traitement a été substitué pour un biosimilaire comparativement au groupe qui est demeuré avec le médicament biologique de référence [Belleudi *et al.*, 2019; Thadhani *et al.*, 2018; Haag-Weber *et al.*, 2009]. Aucune différence statistiquement significative n'a été obtenue pour la substitution du BS vers le BR dans l'étude de Belleudi. Une différence significative en faveur d'une absence de substitution a toutefois été observée quant à la concentration d'hémoglobine calibrée en fonction du temps d'observation (TWA_{Hb}) dans l'étude de Minutolo (TWA_{Hb} : -0,20; IC à 95 % : -0,33 à -0,06; $p < 0,001$).

De plus, aucun sujet ayant développé des AAMN n'a été identifié dans l'unique étude qui a évalué ce paramètre [Haag-Weber *et al.*, 2009]. Les sujets avec des AAM, de nouveaux AAM ou AAMN n'ont été évalués dans aucune des études retenues.

En ce qui concerne le nombre de sujets qui ont développé des effets indésirables, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 2 études qui ont évalué ce paramètre [Belleudi *et al.*, 2019; Thadhani *et al.*, 2018].

- La proportion totale des sujets ayant développé des EI ou des EIAT au cours de la période d'étude variait de 59,2 % à 63,7 % ($p = 0,367$) dans l'étude de Thadhani et ses collaborateurs, alors que le RRIa était pour BR/BR vs BR/BS de 1,18 [IC à 95 % : 0,49 à 2,83] et pour BS/BS vs BS/BR de 1,52 [IC à 95 % : 0,54 à 3,90] [Belleudi *et al.*, 2019] dans les 2 études qui ont évalué ce paramètre.
- La proportion totale des sujets ayant développé des EIG ou des EIGAT au cours de la période d'étude a été évaluée dans une seule étude et variait entre 15,5 % et 16,0 % ($p = 0,894$) [Thadhani *et al.*, 2018].

Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention des sujets à la fin de la période d'étude n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans les 2 études qui ont évalué ce paramètre (p variant entre 0,356 et 0,498) [Thadhani *et al.*, 2018; Haag-Weber *et al.*, 2009]. Ce taux variait de 73,6 % et 86,6 %.

En ce qui concerne le taux d'arrêt du traitement causé par des EI ou des EIAT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement dans la seule étude qui a évalué ce paramètre (BR/BR 4,4 % vs BR/BS 6,1 %, $p = 0,656$) [Thadhani *et al.*, 2018].

À la suite de la recherche systématique, 2 RS qui avaient pour objectif d'évaluer l'effet d'une substitution de traitement d'un BR vers un BS et qui incluaient des études portant sur l'anémie et les maladies rénales chroniques ont été considérées [McKinnon *et al.*, 2018; Inotai *et al.*, 2017]. Dans leur RS, Inotai et ses collaborateurs concluent que les résultats cumulatifs des données publiées ne montrent pas de différences significatives entre le groupe dont le traitement a été substitué pour un BS comparativement au groupe qui est demeuré avec le BR pour ce qui est de la perte d'efficacité, de l'immunogénicité ou de l'innocuité, précisant par ailleurs que la différence signalée dans certaines études serait une aggravation subjective de la maladie et de l'innocuité [Inotai *et al.*, 2017]. Dans la RS de McKinnon et ses collaborateurs, les auteurs concluent que l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité à long terme lors d'un passage d'un BR à un BS n'ont pas encore été pleinement démontrées et que des études supplémentaires à plus long terme sont requises.

Les publications retenues comportent certaines limites méthodologiques. La généralisation des résultats peut être limitée par la sélection d'une population de patients qui peut être moins hétérogène que dans la pratique clinique. L'un des ECRA était ouvert, ce qui peut mener à un biais de détection. Un certain déséquilibre dans la taille des groupes comparés est présent dans certaines études. Un manque d'information sur les populations à l'étude, notamment en ce qui concerne la gravité de la maladie, par exemple les taux d'hémoglobine et de fer. La période durant laquelle les sujets ont été traités par le BR varie entre les études, allant de 24 semaines à 1 an.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets en hémodialyse résultant d'une anémie causée par une maladie rénale (voir le tableau F7 en annexe) :

- Aucune différence statistiquement significative du risque de perte d'efficacité du traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Faible

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

- Aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'est observée lorsqu'on compare les sujets ayant reçu un biosimilaire à ceux pour lesquels le médicament biologique de référence a été maintenu.

Niveau de preuve scientifique : Élevé

2.4. Substitutions multiples

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 4 études primaires qui ont évalué l'effet de substitutions multiples entre un médicament biologique de référence et un biosimilaire : 2 ECRA en double insu effectués chez des personnes atteintes de psoriasis en plaques [Blauvelt *et al.*, 2018; Griffiths *et al.*, 2017], 1 ECRA en devis ouvert effectué chez des personnes atteintes de DT1 [Blevins *et al.*, 2019] et 1 ECRA en double insu sur la prévention de la neutropénie chez des personnes atteintes d'un cancer du sein [Blackwell *et al.*, 2018]. Les données de ces articles ont déjà été incluses dans les analyses présentées dans les sections précédentes et ne montraient aucune différence statistiquement significative pour la perte d'efficacité, l'immunogénicité, les effets indésirables et le taux de rétention. Cependant, vu la grande hétérogénéité des pathologies à l'étude ainsi que des résultats qui y sont présentés, aucune conclusion n'a pu être formulée sur l'innocuité des substitutions multiples et le niveau de preuve a été jugé insuffisant (tableau F9 en annexe).

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus, pour les sujets ayant subi des substitutions multiples d'un médicament biologique (voir le tableau F9 en annexe) :

- Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'innocuité des substitutions multiples en ce qui concerne le risque de perte d'efficacité du traitement, le risque d'apparition d'anticorps antimédicament ou d'anticorps antimédicament neutralisants, le risque de développer des effets indésirables ou des effets indésirables attribués au traitement, le risque de développer des effets indésirables graves ou des effets indésirables graves attribués au traitement et le taux de rétention des personnes traitées.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant

2.5. Innocuité de la substitution – Études sans comparateur

Plusieurs articles primaires évaluant la substitution de traitement d'un médicament biologique de référence vers un biosimilaire ont été publiés par différents établissements de santé à l'échelle internationale. Cependant, dans une grande majorité de ces études, l'absence de comparateur (maintien du traitement avec le BR évalué sur la même période ou dans une cohorte historique) est constatée et seules des valeurs basales, au moment de la substitution de traitement, sont disponibles. En l'absence de comparateur, il est difficile d'interpréter les résultats de ces publications et ces dernières ne satisfont pas les critères de sélection fixés lors de cette RS. Toutefois, une extraction des EI/EIAT, EIG/EIGAT et EI ayant mené à l'arrêt du traitement dans les populations ayant changé leur médication pour un biosimilaire a tout de même été effectuée à titre informatif (tableau E43 en annexe).

Une analyse rapide de ces données montre des variations majeures dans le nombre de sujets ayant eu des effets indésirables lors de la substitution de traitement d'un BR vers l'utilisation d'un BS, avec des proportions allant de 0 % à 82,8 % des sujets. Ces variations sont possiblement reliées au manque d'homogénéité dans la définition des EI/EIAT dans ces études. De plus, peu de ces articles ont compilé les EI/EIAT reliés au traitement, ce qui aurait pu réduire les taux d'EI présents. Les taux varient de 0 % à 9,1 % des sujets ayant eu des EIG/EIGAT à la suite de la substitution de traitement. Moins d'EIG/EIGAT sont constatés dans les MII, avec des taux allant de 0 à 5,2 %, alors que pour l'arthrite inflammatoire les taux varient de 1,7 % à 9,1 %. Dans toutes les études, le taux d'EI/EIAT causant l'arrêt des traitements ne dépasse jamais les 10 %.

2.6. Caractéristiques des politiques de substitution mises en place

Les stratégies de substitution mises en place à travers le monde ont été principalement repérées dans un document publié en 2018 par l'ACMTS, information qui a été complétée par la consultation de 25 sites Web gouvernementaux. En majorité, ces stratégies de substitution favorisent la percée des biosimilaires sur le marché par des incitations multiples alors que l'interchangeabilité ne concernerait que quelques pays. Les particularités de ces stratégies sont résumées dans le tableau 4.

2.6.1. Contexte réglementaire

Les agences de santé publique consultées, y compris Santé Canada, sont en faveur de la substitution à la suite de la décision du médecin afin de favoriser l'usage du biosimilaire chez son patient (substitution médicale). Toutefois, aucune agence n'a émis de position relativement à la substitution forcée par une politique administrative (substitution non médicale), laissant cette décision à l'État, à la province ou au pays concerné [Biosimilar Medicines, 2019; Santé Canada, 2019; HIS, 2018; Baumgärtel, 2017; EMA, 2017; FDA, 2017; HAS, 2017; SAMAC, 2017; NICE, 2016].

La FDA, le South Australia Medicines Advisory Committee (SAMAC), le Paul-Ehrlich-Institut (Allemagne) et la Haute Autorité de Santé (HAS) (France) ont cependant mis en place un processus réglementaire qui permet de faire reconnaître le caractère interchangeable d'un biosimilaire. À l'heure actuelle, aucun biosimilaire n'a obtenu cette reconnaissance d'interchangeabilité par la FDA. Toutefois, depuis 2019, le SAMAC permet cette pratique avec le médicament biologique de référence étanercept, excluant les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique grave et de psoriasis en plaques grave, ainsi que pour l'infliximab et le pegfilgrastim [PBS, 2020; SAMAC, 2017]. De plus, l'interchangeabilité peut se faire à l'intérieur d'un même groupe de médicaments biologiques (autant BR que BS) en Allemagne et en France, avec la particularité en France que ce soit fait chez les patients en début de traitement seulement [CADTH, 2018], alors qu'en Turquie, en Estonie, en Pologne et en Serbie, cette pratique a lieu à cause du manque de réglementation [GaBI, 2017; Roediger *et al.*, 2017].

2.6.2. Politique de substitution à l'international

Conformément aux agences de santé publique, la substitution médicale du médicament biologique de référence est fortement recommandée dans plusieurs États, provinces et pays (tableau 4) chez tous les patients [Center for Biosimilars Staff, 2019; CADTH, 2018; FDA, 2017; GaBI, 2017; Roediger *et al.*, 2017]. Cependant, le Portugal et l'Italie exigent respectivement que le patient traité ait reçu au moins six mois de traitement avec le médicament biologique de référence avant qu'on puisse le remplacer par un biosimilaire et qu'il ait suivi une période adéquate de clairance de son médicament [Biosimilar Medicines, 2019; Genazzani *et al.*, 2017]. N'étant pas obligatoire, l'usage des biosimilaires est toutefois stimulé par la mise en place de stratégies motivant le médecin traitant ou les hôpitaux en limitant la disponibilité de ceux-ci sur le marché. Ces stratégies sont expliquées dans les sections suivantes.

Incitatifs financiers

Afin de stimuler la percée des biosimilaires en Irlande, le gouvernement retourne aux hôpitaux une partie des économies générées pour chaque patient dont on a remplacé le médicament biologique de référence par un biosimilaire [Center for Biosimilars Staff, 2019] alors qu'aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni, ce sont les prescripteurs qui reçoivent un montant d'argent lorsqu'ils prescrivent le médicament biologique le moins cher [CADTH, 2018].

Établissement de quotas

Quelques pays tels que l'Allemagne, la France, la Grèce, l'Italie, le Danemark, la Lettonie et la Lituanie utilisent des politiques de quotas, c'est-à-dire l'établissement d'un pourcentage maximal de patients qui peuvent recevoir une ordonnance pour le médicament biologique de référence [CADTH, 2018; Roediger *et al.*, 2017]. Dans le cas de la France, les médecins auraient la liberté de prescrire un maximum de 30 % de médicaments biologiques de référence pour les patients qui en ont besoin, le reste des ordonnances étant produites pour les biosimilaires [CADTH, 2018]. Dans d'autres cas, comme en Allemagne, les médecins déboursaient le montant excédant le budget fixé, ce qui les inciterait à prescrire le médicament le moins cher [CADTH, 2018].

Politique nationale d'achat

D'autres pays européens (voir le tableau 4) achètent le médicament biologique le moins cher, souvent le biosimilaire, tout en conservant une disponibilité limitée des médicaments biologiques de référence, ce qui permettrait aux médecins d'avoir la liberté de refuser le médicament proposé par le gouvernement [Roediger *et al.*, 2017]. Quant au Danemark, le gouvernement négocie à travers un système centralisé le prix des médicaments biologiques, achète la molécule qui gagne l'appel d'offres et la distribue aux hôpitaux, obligeant ainsi une substitution non médicale pour tous les patients qui reçoivent des traitements à l'hôpital. Il existe cependant des exceptions, comme les patients avec des problèmes cognitifs et ceux montrant un manque d'efficacité après au moins trois mois d'utilisation et qui peuvent donc reprendre leur traitement initial [Davio, 2019]. Le succès du Danemark est sans équivoque avec une proportion de 90 % de patients ayant fait la substitution de l'adalimumab pour un biosimilaire en seulement trois semaines [Torgny, 2019]. La Pologne, la Bulgarie, la Serbie et la Turquie ont aussi une politique nationale d'achat du médicament biologique le moins cher, mais étant plus radicale puisqu'aucune exception médicale n'est possible. De plus, lorsque les appels d'offres se font sur une base régulière comme en Bulgarie (tous les 12 mois), au Danemark (tous les 12 à 24 mois) ou en Finlande (tous les 24 à 36 mois), les patients peuvent être forcés à se soumettre à des substitutions multiples durant leur thérapie [CADTH, 2018; Roediger *et al.*, 2017].

2.6.3. Politiques de substitution au Canada

Au Canada, aucune politique fédérale n'encadre la substitution non médicale des médicaments biologiques. En revanche, les patients naïfs sont fortement encouragés à commencer leur traitement avec un biosimilaire puisque plusieurs provinces, dont le Québec, ne couvrent plus les nouvelles ordonnances de médicament biologiques de

référence pour ces patients, sauf pour les indications non couvertes par le biosimilaire. En ce qui concerne les patients en cours de traitement, deux provinces canadiennes ont mis en place ou annoncé la mise en place prochaine d'une stratégie pour favoriser la substitution des médicaments biologiques de référence listés dans le tableau 5 pour un biosimilaire. Ainsi, la Colombie-Britannique a implanté une politique selon laquelle le médicament biologique de référence ne sera plus remboursé lorsqu'un biosimilaire sera approuvé par Santé Canada pour la même indication (voir le tableau 4) [BC PharmaCare, 2019]. Cette politique s'applique aux personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de diabète (depuis le 25 novembre 2019) et aux personnes atteintes de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse (depuis le 5 mars 2020). Cette mesure ne vise actuellement que les personnes adultes, la politique à appliquer chez les enfants faisant toujours l'objet de discussions. De plus, les femmes enceintes traitées par le Remicade^{MC} et les patients traités par Lantus pourraient aussi être exemptés de cette politique, selon une évaluation effectuée au cas par cas, en plus des patients diabétiques des Premières Nations exemptés selon leur couverture d'assurance Plan W (clause « grand-père »).

L'Alberta a également annoncé la mise en place d'une politique similaire à celle de la Colombie-Britannique à partir du 1^{er} juillet 2020, en élargissant toutefois l'application aux personnes atteintes de psoriasis en plaques et aux personnes neutropéniques traitées en oncologie [Alberta Blue Cross, 2020]. À l'heure actuelle, l'Alberta exclut de sa politique les personnes de moins de 18 ans et les femmes enceintes.

L'Ontario est actuellement en période de consultation sur la pertinence d'instaurer une politique de substitution non médicale similaire à celles de la Colombie-Britannique et de l'Alberta. La stratégie en place actuellement en Ontario pour favoriser l'usage des biosimilaires chez les patients naïfs laisse toutefois présager certaines exceptions qui pourraient aussi être appliquées à une éventuelle politique de substitution non médicale, notamment les enfants atteints de neutropénie et les patients amorçant une thérapie à base de transplantation de cellules souches [Wojtyra, 2019; OPDP, 2018; OPDP, 2016].

Tableau 4. Description des stratégies de substitution adoptées par plusieurs pays pour faciliter ou imposer la percée des biosimilaires sur leur territoire

Politique de substitution	Pays	Particularité
Substitution médicale fortement encouragée chez les patients traités	<ul style="list-style-type: none"> • Allemagne • Australie • Espagne • États-Unis • Finlande • France • Italie • Norvège • Nouvelle-Zélande • Pays-Bas • Portugal • Royaume-Uni 	<i>Aucune information disponible</i>
Incitatifs financiers	• États-Unis	Partage des économies avec le médecin
	• France	Rémunération supplémentaire pour le médecin pour au moins 20 % des ordonnances du biosimilaire de l'insuline
	• Irlande	Un montant pour chaque patient transféré
	• Royaume-Uni	Partage des économies avec le médecin (1 % de partage pour 80 % des ordonnances du médicament biologique le moins cher)
Politique nationale d'achat	<ul style="list-style-type: none"> • Allemagne • Belgique • Croatie • Espagne • Estonie • Finlande • France • Italie • Norvège • Pays-Bas • Portugal • République tchèque • Royaume-Uni • Suède 	Avec possibilité de refus du prescripteur
	<ul style="list-style-type: none"> • Bulgarie • Danemark (hôpital)* • Pologne • Serbie • Turquie 	Sans possibilité de refus du prescripteur
Établissement de quotas	• Allemagne	Un certain pourcentage des ordonnances doit être produit pour des biosimilaires; associé à des pénalités
	• France	70 % des ordonnances pour des biosimilaires
	• Lituanie	Aucun refus du prescripteur
	<ul style="list-style-type: none"> • Danemark • Grèce • Italie • Lettonie 	<i>Aucune information disponible</i>
Interchangeabilité acceptée	• Allemagne	Biosimilaires considérés comme bio-identiques
	• Australie	Liste spécifique <i>a-flag</i>
	• États-Unis	À moins que le médecin n'inscrive « aucune substitution » et avec des biosimilaires approuvés pour l'interchangeabilité
	• France	Au début du traitement seulement, à moins que le médecin n'inscrive « aucune substitution »
	• Pologne	À moins que le médecin n'inscrive « aucune substitution »
	<ul style="list-style-type: none"> • Estonie • République tchèque • Turquie 	<i>Aucune information disponible</i>
Substitution non médicale sans influence	• Colombie-Britannique	<i>Aucune information disponible</i>
	• Alberta	

*Exclusion du programme pour les patients avec des problèmes cognitifs et ceux dont le traitement de substitution n'est pas efficace après trois mois d'utilisation.

Tableau 5. Description des substitutions obligatoires pour les patients traités avec Enbrel^{MC}, Remicade^{MC}, Lantus^{MC}, Neupogen^{MC} ou Neulasta^{MC} dans certaines provinces canadiennes

Province	Pathologie	Substitution obligatoire des médicaments biologiques de référence		Exception (aucune substitution forcée)	
		Enbrel ^{MC}	Remicade ^{MC}	Enbrel ^{MC}	Remicade ^{MC}
Colombie-Britannique	Arthrite rhumatoïde	✓	✓		Femmes enceintes et évaluation au cas par cas pour toutes les pathologies
	Arthrite psoriasique	✓	✓		
	Spondylarthrite ankylosante	✓	✓		
	Psoriasis		✓	✓	
	Maladie de Crohn		✓		
	Colite ulcéreuse		✓		✓ Patients < 18 ans
		Lantus ^{MC}		Lantus ^{MC}	
	Diabète de type 1	✓		Exemption avec avis médical, ou patients faisant partie des Premières Nations	
	Diabète de type 2	✓			
		Neupogen ^{MC}		Neupogen ^{MC}	
Neutropénie	Aucune obligation		✓ Patients naîfs < 18 ans avec innocuité pour autres médicaments ✓ Patients naîfs avec allergies au latex ✓ Patients naîfs et traités avec une thérapie à base de transplantation de cellules souches		
Alberta	Arthrite rhumatoïde	✓	✓	✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	Patients < 18 ans et patientes enceintes pour toutes les pathologies
	Arthrite psoriasique	✓	✓	✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	
	Spondylarthrite ankylosante	✓	✓	✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	
	Psoriasis		✓		
	Maladie de Crohn		✓		
	Colite ulcéreuse		✓		
		Lantus ^{MC}		Lantus ^{MC}	
	Diabète de type 1	✓		✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	
	Diabète de type 2	✓		✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	
		Neupogen ^{MC}	Neulasta ^{MC}	Neupogen ^{MC}	Neulasta ^{MC}
Neutropénie	✓	✓	✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	✓ Patients < 18 ans et femmes enceintes	

En résumé...

Les 17 sources d'information décrivant les stratégies pour stimuler l'usage des biosimilaires permettent de mettre en évidence plusieurs pratiques :

- La majorité des juridictions analysées favorise le transfert des patients traités par un médicament biologique de référence vers un biosimilaire, **sans toutefois l'imposer à tous (pénalités ou incitatifs financiers, quotas, etc.)**. Certains pays préconisent les principes suivants :
 - le médecin devrait avoir une certaine liberté dans le choix des patients dont le traitement devrait être modifié pour un biosimilaire;
 - le patient devrait avoir été traité pendant au moins six mois avant la substitution;
 - le patient devrait avoir subi une période de clairance de son médicament biologique.
- Seulement quelques pays européens (Danemark, Bulgarie, Pologne et Serbie) ainsi que deux provinces canadiennes ont mis en place des politiques qui mènent à une substitution **non médicale obligatoire pour la grande majorité des patients (processus d'appel d'offres national ou remboursement uniquement du biosimilaire)**. Les limites suivantes sont toutefois appliquées à ces politiques :
 - les politiques de la Colombie-Britannique et de l'Alberta ne sont généralement pas appliquées aux enfants et aux femmes enceintes;
 - au Danemark, les personnes avec un problème cognitif et celles chez qui un manque d'efficacité du traitement substitué est observé après au moins trois mois d'utilisation peuvent continuer d'utiliser leur traitement initial.

2.7. Prises de position des sociétés savantes

Les sociétés savantes et organismes nationaux et internationaux consultés ont permis de recenser 33 documents pouvant comprendre plusieurs spécialités et exposant des prises de position sur la substitution des biosimilaires aux médicaments biologiques, soit 13 dans le domaine de la rhumatologie, 12 en gastroentérologie, 5 en dermatologie, 4 en oncologie et 4 en endocrinologie. Les autres prises de position, au nombre de 10, proviennent de regroupements de spécialistes internationaux ou de regroupements de pharmaciens et d'agences gouvernementales. La RS a aussi permis de repérer 4 GPC avec des recommandations sur les lignes directrices à suivre lors d'une substitution non médicale d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence.

Les prises de position des différentes sociétés savantes sur la substitution médicale et la substitution non médicale d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence ainsi que sur leur interchangeabilité sont exposées dans le tableau 6. Lorsque la mention

« Conditionnel » apparaît dans le tableau 6, la prise de position comporte certaines particularités discutées dans les paragraphes suivants.

2.7.1. Usage des biosimilaires chez les patients naïfs

Toutes les sociétés savantes retenues, à l'exception du Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology (PNCG) [Mularczyk *et al.*, 2014], s'entendent sur l'usage préférentiel des biosimilaires chez les patients naïfs. La Canadian Gastroenterology Association (CAG) et Crohn's Colitis Canada (CCC), deux regroupements de spécialistes canadiens en gastroentérologie, recommandent toutefois que les personnes atteintes de colite ulcéreuse commencent leur thérapie avec le médicament biologique de référence (infliximab) étant donné le manque de données probantes disponibles sur les biosimilaires [Moayyedi *et al.*, 2020]. De plus, l'European League Against Rheumatism-People with Arthritis and Rheumatism (EULAR) recommande que le biosimilaire soit donné à un patient naïf sur la base d'une décision médicale plutôt que par une décision administrative [Wiek, 2018].

2.7.2. Substitution simple chez les patients en cours de traitement

Rhumatologie

Les sociétés savantes en rhumatologie sont généralement en faveur de la substitution vers les biosimilaires chez le patient traité lorsque cela implique une discussion éclairée entre ce dernier et son médecin (substitution médicale). Au contraire, la substitution non médicale soulève des inquiétudes et des nuances à travers les prises de position retenues. Tout d'abord, la Société canadienne de rhumatologie (SCR) et la National Rheumatoid Arthritis Society du Royaume-Uni (NRAS) recommandent que le patient et le médecin soient avisés et aient un délai de six mois avant toute substitution non médicale [NRAS, 2019; SCR, 2019]. De plus, elles recommandent qu'un patient puisse revenir au médicament biologique de référence dans le cas où le transfert vers un biosimilaire soit associé à des effets secondaires importants dans les six premiers mois d'utilisation. La SCR émet également des réserves concernant les patients pédiatriques chez qui la substitution ne doit se faire que pour les indications autorisées par Santé Canada. Dans la même lancée, la Brazilian Society of Rheumatology (BSR), la Saudi Food and Drug Authority (SFDA) et la NRAS [NRAS, 2019; Halabi *et al.*, 2018; Azevedo *et al.*, 2015] recommandent que la substitution ne soit faite que chez les patients qui sont traités de façon stable depuis au moins six mois. L'American College of Rheumatology (ACR) et la Spondylitis Association of America (SAA) s'opposent fortement à la substitution non médicale vers un biosimilaire lorsque le traitement avec le médicament biologique de référence, spécifiquement pour les anticorps monoclonaux, s'avère efficace [Ward *et al.*, 2019]. L'ACR recommande également que le prescripteur puisse avoir la possibilité de refuser la substitution non médicale pour un patient en inscrivant la note « distribué tel que prescrit » sur l'ordonnance. Enfin, la Portuguese Society of Rheumatology (SPR) conteste la substitution médicale et non médicale en raison d'un manque de données probantes sur le sujet [Araujo *et al.*, 2017].

Endocrinologie

Diabète Canada a une position très ferme contre la substitution non médicale chez le patient traité, une position partagée par l'International Diabetes Federation Europe (IDF) et l'Association of British Clinical Diabetologists (ABCD). Ces organismes ne sont toutefois pas en défaveur de la substitution lorsque le médecin et le patient prennent cette décision d'un commun accord (substitution médicale), selon Diabète Canada [Diabetes Canada, 2019], ou lorsque les avantages sont liés à une amélioration du contrôle de la maladie, selon l'IDF et l'ABCD [Biosimilar Medicines, 2019; Diabetes Canada, 2019]. De plus, l'ABCD conteste la substitution non médicale vers un biosimilaire chez les patients ayant atteint leur cible HbA1c sans hypoglycémie [Biosimilar Medicines, 2019]. Diabète Canada ajoute que certaines populations telles que les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles et celles avec des antécédents de maladie mentale peuvent être sérieusement affectées par une substitution de médicaments [Diabetes Canada, 2019].

Gastroentérologie

La majorité des sociétés savantes, à l'exception de la CAG, qui ont émis une opinion sur la substitution médicale des médicaments biologiques sont en faveur d'une telle pratique. C'est le cas de la Belgium Inflammatory Bowel Disease Research and Development Group (BIRD), de la British Society of Gastroenterology (BSG), de la CCC, l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (IBD Porto Group of ESPGHAN), du Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicines (RADS), de la Brazilian Federation of Gastroenterology (FBG) et du Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease (GEDIB), qui précisent toutefois que la substitution médicale est acceptable après une période de symptômes stables d'au moins six mois. À l'opposé, la substitution non médicale est uniformément contestée, la CAG mettant en évidence le risque accru d'aggravation de la maladie et le besoin d'augmenter les doses ou de faire une substitution vers une thérapie de remplacement [Moayyedi *et al.*, 2020; Biosimilar Medicines, 2019; De Ridder *et al.*, 2019; Franchimont *et al.*, 2018; Danese *et al.*, 2017; Azevedo *et al.*, 2015]. Néanmoins, l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) se positionne positivement par rapport à la substitution non médicale mentionnant que le patient devrait être dans un état stable avant qu'on envisage une substitution non médicale et qu'il importe de prendre en compte ses préférences [Danese *et al.*, 2017]. Dans le cas des patients pédiatriques, IBD Porto Group of ESPGHAN soutient la substitution uniquement lorsque les enfants ont reçu au moins trois injections du médicament biologique de référence et présentent une rémission clinique stable [De Ridder *et al.*, 2019].

Dermatologie

Toutes les sociétés savantes de dermatologie qui ont émis une opinion sur le sujet sont contre la substitution non médicale du traitement chez les personnes atteintes de psoriasis [Biosimilar Medicines, 2019; ACD, 2013]. Néanmoins, toutes ces sociétés appuient la substitution médicale d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence, considérant que le médecin traitant devrait avoir le libre choix du traitement pour son patient. La Portuguese College of Dermatology & Portuguese Society of

Dermatology and Venerology (PCD/PSDV) n'émet aucun avis sur la substitution médicale dans l'attente de données probantes sur le sujet.

Oncologie

La Brazilian Health Surveillance Agency (SBOC) n'approuve la substitution médicale qu'en cas de contre-indication pour le médicament biologique de référence (voie d'administration, allergies, etc.) [Fernandes *et al.*, 2018], les quatre autres sociétés (voir le tableau 6) l'acceptent en milieu hospitalier afin d'avoir une surveillance médicale adéquate [Nakashima, 2019; Taberero *et al.*, 2016]. La substitution non médicale n'étant pas une procédure unanimement acceptée parmi les sociétés consultées, l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) la soutient à condition qu'elle soit implantée partiellement chez les patients qui répondent à tous les critères de sécurité d'usage pour le biosimilaire alors que British Columbia Cancer (BC Cancer) peut l'accepter si le traitement en cours n'est pas interrompu et qu'il est possible de conserver le premier médicament en cas de rechute [ISOPP, 2019; Nakashima, 2019]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) soutient la substitution médicale d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence, considérant que le médecin traitant devrait avoir le libre choix du traitement pour son patient [Lyman *et al.*, 2018].

Autres

La British Oncology Pharmacy Association (BOPA), un regroupement de pharmaciens, considère les anticorps monoclonaux comme étant sûrs et bien tolérés par les patients, leurs effets secondaires étant davantage liés aux différences entre les lots plutôt qu'à la molécule elle-même. La BOPA considère les biosimilaires cliniquement identiques aux médicaments biologiques de référence et soutient donc la substitution sous toutes ses formes, entre le médicament biologique de référence et le biosimilaire ou entre différents biosimilaires [Biosimilar Medicines, 2019]. Cependant, la Portuguese Association of Hospital Pharmacists (APFH) propose que le patient maintienne sa thérapie pendant un minimum de neuf mois avant d'envisager toute substitution [Biosimilar Medicines, 2019]. La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria (SEFH) soutient les substitutions non médicales dans les milieux hospitaliers, mais recommande que la politique d'implantation prenne en considération l'avis des patients, des médecins et des pharmaciens [Martinez-Lopez de Castro *et al.*, 2018]. Par ailleurs, les organismes d'évaluation des médicaments et des technologies, notamment l'Austria Medicines and Medical Devices Agency (AGES), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), le Healthcare Improvement Scotland (HIS) et le SAMAC, se positionnent clairement contre la substitution non médicale des médicaments biologiques, défendant l'importance du patient et du médecin dans la décision [HIS, 2018; Baumgärtel, 2017; SAMAC, 2017; NICE, 2016].

2.7.3. Substitutions multiples

Peu de sociétés ont émis un avis sur les substitutions multiples. L'EULAR-PARE, un regroupement de professionnels et de patients atteints de rhumatisme et d'arthrite rhumatoïde en Europe, la Hong Kong Society of Rheumatology (HKSR), l'ECCO et

l'Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) considèrent qu'il y a un manque de preuves scientifiques permettant d'accepter les substitutions multiples ou la substitution entre biosimilaires [Fiorino *et al.*, 2019; Ho *et al.*, 2019; Wiek, 2018; Danese *et al.*, 2017]. L'ISOPP est également contre cette pratique en oncologie, alors que les autres sociétés savantes en oncologie ne se prononcent pas sur le sujet [ISOPP, 2019]. Le groupe de travail multidisciplinaire international Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatologic Diseases (TFUBTRD) propose la mise en place d'un registre de données pour faciliter le suivi de la substitution multiple [Kay *et al.*, 2018]. Cet aspect important est d'ailleurs abordé et favorisé par l'ensemble des sociétés savantes, soit le besoin d'investir dans la pharmacovigilance. Tous s'entendent pour acquérir le plus d'informations possible sur les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires, utilisés chez les patients naïfs et les patients traités.

Finalement, l'IBD Porto Group of ESPGHAN ne recommande pas la substitution multiple chez les enfants atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin en raison d'un manque de données probantes [De Ridder *et al.*, 2019].

2.7.4. Interchangeabilité

La majorité des organismes consultés définissent l'interchangeabilité comme étant une pratique inacceptable en raison de l'exclusion du médecin et de son patient dans la décision de modifier un traitement avec un médicament biologique. L'APFH, l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) et la SEFH soutiennent l'interchangeabilité (sans avis du prescripteur) dans le contexte de la pharmacie hospitalière lorsqu'il n'y a pas de contre-indication [Biosimilar Medicines, 2019; Martinez-Lopez de Castro *et al.*, 2018]. L'ACR accepte l'interchangeabilité à condition que les médicaments biologiques de référence et les biosimilaires interchangeables soient clairement identifiés par la FDA [ACR, 2018]. L'ACR met en évidence le fait que certains médicaments biologiques doivent être donnés à intervalles courts, ce qui augmente le nombre de doses reçues par un patient et peut accroître le risque d'effets secondaires. Il est donc important que le traitement soit surveillé par le médecin traitant [ACR, 2018].

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)

Spécialité	Société ou organisation	Substitution médicale	Substitution non médicale	Interchangeabilité	Référence
Rhumatologie	SCR (Canada)	Oui	Conditionnel ^{4,5}	Non	SCR, 2019
	ACR (USA)	Oui	Conditionnel ⁶	Conditionnel ¹²	ACR, 2018
	ACR/SAA (USA)	Conditionnel ¹	Non (mAb) ¹	Non	Ward <i>et al.</i> , 2019
	CMR (Mexique)	Oui	Non	Non	Xibille <i>et al.</i> , 2018
	TFUBTRD (international)	Oui	Non	Non	Kay <i>et al.</i> , 2018
	DGRh (Allemagne)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	EULAR-PARE (Europe)	Oui	Non	Non	Wiek, 2018
	GRL (Allemagne)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	HKSR (Hong Kong)	Oui	Non	Non disponible	Ho <i>et al.</i> , 2019
	NRAS (Angleterre)	Oui	Conditionnel ^{4,5,7}	Non	NRAS, 2019
	BSR (Brésil)	Oui	Non	Non	Azevedo <i>et al.</i> , 2015
	SFDA (Arabie saoudite)	Oui	Non	Non	Halabi <i>et al.</i> , 2018
	SPR (Portugal)	Non	Conditionnel si imposée ^{4,6}	Non	Araujo <i>et al.</i> , 2017
Endocrinologie	Diabète Canada (Canada)	Oui	Non	Non	Diabetes Canada, 2019
	AACE/ACE	Oui	Non	Non	Fonseca <i>et al.</i> , 2017
	ABCD (Angleterre)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	IDF (Europe)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
Gastroentérologie	CAG-CCC (Canada)	Non (CAG)/Oui (CCC)	Non	Non	Moayyedi <i>et al.</i> , 2020
	BIRD (Belgique)	Oui ^{7,8}	Non	Non	Franchimont <i>et al.</i> , 2018
	BSG (Angleterre)	Oui ⁸	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	DCCV (Allemagne)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	ECCO (Europe)	Oui	Conditionnel ⁹	Non	Danese <i>et al.</i> , 2017
	FBG/GEDIIB (Brésil)	Oui ^{8,9}	Non	Non	Azevedo <i>et al.</i> , 2015
	IBD Porto Group of ESPGHAN (Europe)	Oui, avec exception pour les enfants ^{8,13}	Non	Non	De Ridder <i>et al.</i> , 2019
	IG-IBD (Italie)	Oui	Non	Non	Fiorino <i>et al.</i> , 2019
	PNCG (Pologne)	Non	Non	Non disponible	Mularczyk <i>et al.</i> , 2014
	SEPD (Espagne)	Oui	Non	Non disponible	Biosimilar Medicines, 2019
SNFGE (France)	Oui	Non	Non disponible	Biosimilar Medicines, 2019	

Spécialité	Société ou organisation	Substitution médicale	Substitution non médicale	Interchangeabilité	Référence
Dermatologie	ACD (Canada)	Oui	Non	Non	ACD, 2013
	AAD (USA)	Oui	Non	Non	AAD, 2013
	AEDV (Espagne)	Oui	Non	Non disponible	Biosimilar Medicines, 2019
	PCD/PSDV (Portugal)	En attente d'études	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	SBD (Brésil)	Oui	Non	Non	Azevedo <i>et al.</i> , 2015
Oncologie	BC Cancer (Canada)	Oui	Conditionnel ²	Non disponible	Nakashima, 2019
	ESMO (Europe)	Oui ⁷	Non	Non	Taberero <i>et al.</i> , 2016
	ISOPP (International)	Oui	Conditionnel ¹¹	Non	ISOPP, 2019
	SBOC (Brésil)	Non ³	Non	Non	Fernandes <i>et al.</i> , 2018
	ASCO (États-Unis)	Oui	Non	Non	Lyman <i>et al.</i> , 2018
Autres	AGES (Autriche)	Oui	Non	Non	Baumgärtel, 2017
	APFH (Portugal)	Oui	Non disponible	Conditionnel ¹²	Biosimilar Medicines, 2019
	BOPA (Angleterre)	Oui	Non	Non	Biosimilar Medicines, 2019
	EAHP (Europe)	Oui	Conditionnel ¹⁰	Oui (hôpitaux)	Biosimilar Medicines, 2019
	NICE (Angleterre)	Oui	Non	Non	NICE, 2016
	HIS (Écosse)	Oui	Non	Non	HIS, 2018
	Polish Expert Group (Pologne)	Oui	Non	Non	Jahnz-Rozyk, 2019
	RADS (Danemark)	Oui ⁸	Conditionnel ⁸	Non disponible	Biosimilar Medicines, 2019
	SAMAC (Australie)	Oui	Non	Conditionnel ¹²	SAMAC, 2017
	SEFH (Espagne)	Oui	Oui ¹⁰	Oui (hôpitaux) ¹⁰	Martinez-Lopez de Castro <i>et al.</i> , 2018
Notes					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Substitution déconseillée lorsque le traitement initial est efficace. 2. Médicament biologique conservé pour les patients en cours de traitement et ceux en rechute. 3. Aucune substitution chez un patient traité à moins qu'il y ait une contre-indication quelconque pour le médicament biologique de référence (voie d'administration ou allergies). 4. Avec un préavis de substitution. 5. Le patient doit être autorisé à revenir à son médicament biologique de référence en cas de poussée cliniquement importante durant les 6 premiers mois suivant la substitution. 6. Possibilité pour le prescripteur de refuser la substitution. 7. Avec surveillance médicale. 8. Patients avec symptômes stables. 9. Après 6 mois de traitement. 10. La décision de faire une substitution non médicale devrait toujours prendre en compte les préférences du patient. 11. Implantation partielle de la substitution non médicale, dans une population cible. 12. Avec indications claires d'interchangeabilité par l'organisme gouvernemental. 13. Enfants : au moins 3 injections du médicament biologique de référence et une rémission clinique stable. 					

AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology; AAD, American Academy of Dermatology Association; ABCD, Association of British Clinical Diabetologists; ACD, Association Canadienne en Dermatologie; AEDV, Psoriasis group of Spanish Academy of Dermatology and Venereology; ACR, American College of Rheumatology; APFH, Portuguese Association of Hospital Pharmacists; ASCO, American Society of Clinical Oncology; BIRD, Belgium Inflammatory Bowel Disease Research and Development Group; BOPA, British Oncology Pharmacy Association; BSG, British Society of Gastroenterology; BSR, Brazilian Society of Rheumatology; CAG, Canadian Gastroenterology Association; CCC, Crohn's Colitis Canada; CMR, Colegio Mexicano de Reumatologia; CNFGE, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie; DCCV, Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung; DGRh, German Society of Rheumatology; EAHP, European Association of Hospital Pharmacists; ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation; ESMO, European Society for Medical Oncology; EULAR-PARE, European League Against Rheumatism-People with Arthritis and Rheumatism; FBG, Brazilian Federation of Gastroenterology; GEDIIB, Brazilian study Group on Inflammatory Bowel Disease; GRL, German Rheumatism League; HKSR, Hong Kong Society of Rheumatology; IBD Porto Group of ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; IDF, International Diabetes Federation Europe; BCCancer, British Columbia Cancer; IG-IBD, Italian Group for Inflammatory Bowel Disease; ISOPP, International Society of Oncology Pharmacy

Practitioners; NRAS, National Rheumatoid Arthritis Society; PCD/PSDV, Portuguese College of Dermatology & Portuguese Society of Dermatology and Venerology; PNCG, Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology; RADS, Denmark Council for the use Expensive Hospital medicines; SAA, Spondylitis Association of America; SBD, Brazilian Society Dermatology; SBOC, Brazilian Health Surveillance Agency; SCR, Société canadienne de rhumatologie; SEFH, Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria; SEPD, Sociedad Espanola de Patologia Digestiva; SFDA, Saudi Food and Drug Authority; SPR, Portuguese Society of Rheumatology; TFUBTRD, Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatologic Diseases.

En résumé...

Les 33 documents retenus présentant des prises de position de sociétés savantes et les 4 guides de pratique clinique permettent de dégager les principaux constats suivants :

- 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 partis;
 - 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.

2.8. Perspectives des cliniciens

2.8.1. Niveau de confiance envers les biosimilaires

Tout d'abord, plusieurs cliniciens soulignent qu'il ne faut pas présumer que les biosimilaires sont nécessairement moins efficaces que les médicaments biologiques de référence. De plus, le fait de commencer un traitement avec un biosimilaire pour des patients naïfs ne soulève généralement pas d'objections de la part des cliniciens consultés. Dans le domaine de l'oncologie, des inquiétudes sont soulevées pour les patients qui font usage des biosimilaires à la suite d'une substitution et même pour les patients naïfs, principalement en raison d'un manque de données à long terme sur leur efficacité, surtout dans un contexte où un traitement inefficace peut avoir des conséquences importantes sur la survie du patient. Pour l'instant, aucune donnée ne permet de savoir si le même effet à long terme sera obtenu et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), dont les oncologues suivent généralement les recommandations, souligne le manque de données probantes à ce sujet [Lyman *et al.*, 2018]. Pour la gastroentérologie et la rhumatologie pédiatriques, peu de cliniciens utilisent un biosimilaire pour les patients naïfs. Un seul biosimilaire (Erelzi) est utilisé, mais seulement chez les patients avec un diagnostic d'arthrite juvénile qui pèsent plus de 63 kg. Donc, il y a une expertise limitée relativement aux biosimilaires pour cette population qui présente souvent une atteinte plus sévère.

Cependant, en ce qui concerne l'usage des biosimilaires chez les personnes déjà traitées par un médicament biologique, tous les cliniciens consultés soulignent le peu d'essais cliniques de qualité qui évaluent les effets provoqués par une substitution d'un médicament biologique de référence vers son biosimilaire, à l'instar des résultats de la revue systématique effectuée dans le cadre du présent projet. Ils soulignent cependant que l'amélioration des processus de développement des médicaments biologiques a entraîné une diminution de la production d'AAM avec les molécules les plus récentes qui sont beaucoup mieux tolérées d'un point de vue immunologique (moins de molécules chimériques ou d'origine animale autre qu'humaine), ce qui diminue le risque d'immunogénicité de ces molécules. La littérature montre des niveaux comparables d'AAM, mais compte tenu de la sensibilité variable des techniques de dépistage, les conclusions sont difficiles à interpréter. La perte d'efficacité d'un médicament biologique en fonction du temps n'est toutefois pas exclusivement due à l'immunogénicité (AAM et AAMN) et elle peut également être engendrée par une progression naturelle de la pathologie traitée ou par une élimination plus rapide du médicament.

Le peu d'options de remplacement disponibles pour certaines pathologies et le risque de rechute des patients avec plusieurs échecs de traitement ou qui ont été difficiles à stabiliser constituent toutefois les principaux éléments qui alimentent les inquiétudes des cliniciens en lien avec une substitution non médicale d'un médicament biologique. Les principales inquiétudes ont été soulevées dans le domaine de la gastroentérologie, alors qu'il ne semble pas y avoir d'inquiétudes pour la rhumatologie. Les cliniciens consultés craignent dans certains cas qu'une perte de réponse au traitement survienne à la suite d'une substitution. Ils soulèvent à cet égard qu'aucune étude à répartition aléatoire

effectuée en gastroentérologie chez l'adulte, notamment dans le cas de la maladie de Crohn, n'avait la puissance statistique nécessaire pour évaluer la perte d'efficacité du traitement à la suite d'une substitution de médication. Ils soulignent par ailleurs que l'Association canadienne de gastroentérologie et l'organisme Crohn et Colite Canada ont publié en 2019 une revue systématique avec méta-analyse qui montre une perte d'efficacité statistiquement significative lors d'une substitution d'un médicament biologique de référence vers un biosimilaire chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse (plusieurs données de cette méta-analyse proviennent toutefois d'un résumé de congrès qui n'a pu être retenu dans le cadre du présent rapport) [Moayyedi *et al.*, 2020]. Cependant, les raisons de cette différence devraient être explorées plus en détail pour éliminer les effets nocebos. De plus, les options thérapeutiques sont très limitées en gastroentérologie et les cliniciens consultés soulignent l'importance de bien évaluer l'état de santé d'une personne avant d'envisager la substitution d'une médication qui est encore efficace, un retour en arrière étant très difficile si l'état de santé du patient se dégrade. Ils ajoutent que des dosages réactifs sont fréquemment effectués chez les patients n'ayant pas une bonne réponse au traitement pour permettre un meilleur ajustement de la médication et pour surveiller l'apparition d'AAM et AAMN. Si la médication d'un patient est mal dosée avant qu'on procède à une substitution, elle le sera encore à la suite de la substitution et le patient risque de perdre sa réponse. Par ailleurs, les cliniciens consultés soulignent que des dosages similaires pourraient aussi être utilisés pour certaines pathologies lors d'une substitution de traitement, pour qu'on soit en mesure de réagir rapidement et de façon proactive pour diminuer le risque que l'état de santé du patient se dégrade.

Certaines autres inquiétudes propres à chaque spécialité sont soulevées quant à une possible perte d'efficacité liée au traitement par un biosimilaire. Plusieurs patients en dermatologie souffrent de comorbidité ou reçoivent des traitements concomitants (p. ex. la biothérapie avec la photothérapie ou avec des traitements topiques) et peu de données sont disponibles pour ces populations. Cependant, les inquiétudes par rapport à une substitution non médicale concernent surtout les effets indésirables puisque l'efficacité du traitement est facilement observable en dermatologie. Dans le cas du diabète, les quantités d'insuline peuvent être augmentées rapidement et presque sans limite, mais une telle hausse peut engendrer des effets indésirables comme de l'hypoglycémie ou une prise de poids. En néphrologie, les études portent sur des patients en dialyse qui sont aussi considérés comme étant immunosupprimés, car une sénescence du système immunitaire est présente. Cependant, aucune étude n'est disponible pour les patients en pré-dialyse, chez qui le système immunitaire est plus fonctionnel, et les inquiétudes pour ces patients sont plus élevées. Les cliniciens soulignent également qu'il faut être prudent avant d'extrapoler au domaine de l'ophtalmologie les données obtenues sur la substitution des médicaments biologiques puisque les doses utilisées y sont différentes de celles utilisées pour d'autres pathologies et qu'une baisse d'efficacité du traitement pour certaines maladies ophtalmologiques peut entraîner un effet irréversible telle la cécité.

Divers éléments contextuels propres à certaines spécialités permettent toutefois de rassurer les cliniciens dans nombre de cas, notamment en rhumatologie. Comme il est souligné à la section 2.3.2 de ce rapport, la rhumatologie est la spécialité pour laquelle les données probantes sont les plus disponibles sur les effets de la substitution des médicaments biologiques avec leurs biosimilaires, et ce, pour plusieurs molécules (infliximab, étanercept, adalimumab et rituximab). Ces études ne montrent aucune différence statistiquement significative lors d'une substitution du traitement avec un médicament biologique. De plus, plusieurs options de traitement sont disponibles en cas d'échec.

2.8.2. Éléments d'acceptabilité d'une stratégie visant à favoriser l'usage des biosimilaires

Comme il a été mentionné à la section 2.7, toutes les sociétés savantes estiment qu'une substitution d'un médicament biologique doit être faite avec l'avis d'un médecin. Les cliniciens consultés sont d'accord avec ce constat et veulent avoir la possibilité de décider quel est le bon traitement pour leurs patients. La majorité des cliniciens consultés seraient en faveur d'une substitution progressive vers les biosimilaires, en débutant notamment par les patients stables qui ne présentent aucune condition particulière et les personnes atteintes d'une des pathologies pour lesquelles il y a le plus de données probantes et un plus grand nombre d'options thérapeutiques. Selon les cliniciens consultés, la mise en place progressive d'un programme de substitution pourrait leur permettre de gagner une confiance par rapport à l'usage des biosimilaires et les rendre moins hésitants par la suite à effectuer la substitution chez d'autres patients.

Tous les cliniciens consultés sont d'avis que la population pédiatrique et les femmes enceintes devraient être exclues d'une politique de substitution non médicale. De plus, ils soulignent leurs préoccupations pour les cas complexes, chez qui une substitution non médicale serait plus risquée, notamment chez les patients ayant subi de multiples échecs de traitement, dont la stabilisation du traitement a été longue, qui ont eu des effets indésirables importants avec un médicament biologique (p. ex. des réactions allergiques, de l'immunogénicité) ou des infections sévères, ou qui présentent des problèmes de santé mentale. Par exemple, la médication ne devrait pas être substituée chez un patient qui a mis cinq ans avant d'être stabilisé et qui a déjà subi trois opérations reliées à sa condition médicale. Selon les cliniciens consultés, ces situations devraient être examinées au cas par cas avec des lignes de conduite et un comité d'experts pour les cas litigieux.

Chaque spécialité a ses critères particuliers pour identifier des patients à haut risque avec des facteurs de mauvais pronostic. En gastroentérologie, les cliniciens ont mentionné que de bons exemples de ce type de patients à haut risque chez qui aucune substitution ne devrait être effectuée seraient ceux présentant une maladie fistulisante sévère, intra-abdominale, un syndrome de l'intestin court, qui ont été réfractaires à plus de deux agents médicament biologiques, qui ont déjà développé de l'immunogénicité avec une autre molécule, ou qui ne sont pas en rémission profonde. Étant donné les particularités propres à chaque spécialité, les cliniciens consultés mentionnent qu'un

comité de révision pourrait être mis sur pied pour chaque spécialité afin de déterminer les patients admissibles à une exemption de substitution non médicale, basée sur des balises constantes et spécifiques, avec des critères rigoureux. Ils sont d'avis que la mise sur pied de tels comités devrait mener à l'exemption d'environ 5 à 15 % des patients sous traitement avec un médicament biologique de référence. De plus, il serait essentiel, selon eux, qu'un retour à la médication précédente puisse être possible si le traitement avec un biosimilaire ne fonctionne pas à la suite d'une substitution, médicale ou non, et qu'un processus d'appel rapide soit mis en place pour permettre d'évaluer les cas urgents qui pourraient mériter d'être exemptés d'une substitution non médicale.

Les rhumatologues, néphrologues, ophtalmologistes et endocrinologues présents à la réunion se sont montrés favorables à une substitution de médication vers les biosimilaires de façon progressive, citant en exemple les personnes dialysées traitées par l'érythropoïétine qui seraient de bons sujets pour l'instauration d'une politique de substitution puisqu'ils sont suivis trois fois par semaine et qu'ils ont des bilans tous les mois. Les cliniciens seraient ouverts à essayer les biosimilaires et même à mener des études sur le sujet.

Le médecin a l'obligation de bien expliquer au patient en quoi consiste la substitution et les cliniciens consultés soulignent qu'une période de transition suffisante (environ un an) serait requise. On pense qu'une transition serait plus harmonieuse si le médecin avait accès à des outils et si le patient était déjà informé au moyen de publicités et de documentation. Les cliniciens consultés soulignent que la communication est un élément essentiel pour permettre une bonne transition vers les biosimilaires. Ils déplorent le manque de communication sur le terrain, notamment en ce qui concerne l'arrivée des biosimilaires sur le marché, citant comme exemple la mise en place d'une politique favorisant l'usage du basaglar pour le traitement du diabète et la communication de dernière minute de la RAMQ à cet égard. Ils soulignent que, si le ministère élabore une politique pour favoriser l'usage des biosimilaires, ce dernier devra s'impliquer activement dans la communication de sa stratégie aux patients et aux professionnels pour s'assurer que ce soit fait en temps opportun et non à la dernière minute. Selon les cliniciens consultés, le ministère devrait aussi s'impliquer dans l'élaboration de matériel éducatif qui permettra de soutenir les cliniciens dans leur travail d'accompagnement auprès des patients, compte tenu surtout de l'effet nocebo important documenté lors des substitutions non médicales.

L'utilisation des biosimilaires est une avancée économique, mais la substitution non médicale forcée pour des raisons économiques sans révéler les économies réalisées peut générer une certaine méfiance de la part des cliniciens et nuire à la mise en œuvre de la stratégie retenue. Les cliniciens consultés proposent donc que les économies engendrées par l'implantation d'une stratégie favorisant l'usage des biosimilaires soient réinvesties dans l'amélioration du service aux patients, notamment par l'augmentation du nombre d'infirmières pivots, l'amélioration des cliniques de perfusion ou de la qualité des soins en région (qui n'est pas la même que dans les grands centres), ce qui pourrait pallier en partie la perte de certains programmes d'aide aux patients mis en place par les fabricants de médicaments biologiques de référence. Par exemple, si la substitution non

médicale est implantée dans les unités de dialyse, les cliniciens consultés proposent que l'argent récupéré soit utilisé pour favoriser le déploiement de la dialyse autonome (à domicile), qui coûte moins cher et qui donne une meilleure qualité de vie aux patients. De plus, les cliniciens consultés soulignent que des études pharmacoéconomiques devraient être réalisées pour confirmer que les économies engendrées par la baisse du coût du médicament biologique compensent l'augmentation du nombre de visites médicales qui pourrait survenir en raison d'incertitudes ou de perte d'efficacité du traitement, d'où l'importance de la mise en place d'un registre québécois.

Les cliniciens consultés considèrent que l'établissement d'un programme de pharmacovigilance, qui inclut des registres permettant de suivre de façon systématique les patients sur le long terme, serait une priorité. Ils soulignent que l'utilisation d'outils électroniques pourrait permettre de rassembler les données d'un grand nombre de patients, ce qui permettrait de voir l'évolution des traitements en fonction du temps et de manière plus précise. Il a également été mentionné que la réduction du fardeau administratif entourant la prescription des biosimilaires, par exemple en ajoutant une codification qui éviterait de devoir refaire le processus administratif de demande et de renouvellement d'un médicament biologique, serait un gain pour les médecins et pourrait éviter dans certains cas une interruption de la médication pour le patient.

En prenant pour exemples les programmes de substitution non médicale mis en place ailleurs au Canada, les cliniciens consultés voient d'un bon œil le délai de six mois qui a été accordé en Colombie-Britannique pour effectuer la transition, avec la possibilité de faire une demande d'exception si un cas est trop risqué. Ils soulignent ainsi le côté plus progressif et collaboratif de ce système comparativement à celui mis en place en Alberta, où la substitution est imposée sans possibilité d'exception et sans période de transition. Par ailleurs, il a aussi été mentionné que, depuis l'adoption de sa politique de substitution, la Colombie-Britannique a ajouté des honoraires pour les pharmaciens dans le but d'aider les patients dans la transition et a retiré l'obligation en gastroentérologie de prescrire un traitement immunosuppresseur avant de prescrire un médicament biologique, une situation qui perdure toutefois au Québec selon les critères de remboursement de la RAMQ. Ces mesures ont été jugées intéressantes par les cliniciens consultés.

2.8.3. Enjeux liés à l'implantation d'une stratégie relative aux biosimilaires

Beaucoup de craintes ont été exprimées par les cliniciens consultés en ce qui concerne la perte des programmes d'aide aux patients soutenus par les fabricants de médicaments biologiques de référence qui pourrait survenir advenant l'implantation d'une politique de substitution non médicale. Ces programmes permettent notamment de financer les cliniques de perfusion qui prennent en charge l'administration des médicaments biologiques et le suivi des patients par des infirmières. Ainsi, cette substitution ne signifierait pas seulement une substitution de médication pour le patient, mais bien une substitution de tout son programme de soutien, ce qui peut être très difficile pour plusieurs patients et peut ainsi augmenter le risque d'effet nocebo. Cette situation pourrait aussi avoir des conséquences majeures, selon les cliniciens consultés,

pour certains patients qui souffrent d'un handicap important, notamment dans le domaine de la neurologie, et la substitution pourrait également être difficile à gérer pour des patients qui n'ont pas accès à une clinique de perfusion de biosimilaires à proximité. Les cliniciens consultés précisent donc qu'il faudrait planifier un plan de rechange pour faciliter l'administration des biosimilaires (site d'infusion, formation, encadrement et suivi).

Les processus d'approbation exigés par la RAMQ ou les compagnies privées sont souvent longs. Les fabricants de médicaments biologiques de référence offrent des programmes d'aide aux patients, souvent généreux. Lorsque l'accès à un médicament biologique est urgent, les fabricants, par l'entremise de ces programmes, vont souvent le fournir gratuitement aux cliniciens pour leur permettre d'amorcer le traitement ou d'en éviter l'interruption. Les programmes d'aide aux patients des fabricants de biosimilaires ne sont souvent pas aussi généreux et les patients doivent parfois payer des franchises ou se rendre à des cliniques de perfusion qui ne sont pas aussi bien chapeautées.

La substitution non médicale en pharmacie n'a pas le soutien de l'Ordre des pharmaciens du Québec à ce jour. Les cliniciens consultés considèrent qu'une substitution de médication en pharmacie entraînerait un bris de la relation entre médecin et patient puisque c'est le médecin qui connaît le mieux la condition de son patient. La possibilité que les patients soient confrontés à des substitutions de médication multiples amène également des craintes et des questionnements de la part des cliniciens consultés. Est-ce que l'approbation d'un biosimilaire et d'un médicament biologique de référence par Santé Canada implique que les biosimilaires sont substituables entre eux? Les biosimilaires sont approuvés sur la base d'une comparaison avec le médicament biologique de référence, mais jamais sur la base d'une comparaison avec un autre biosimilaire. C'est une préoccupation qui risque de devenir majeure si plusieurs biosimilaires de même dénomination commune sont sur le marché, augmentant le risque que certains joueurs se retirent d'un marché devenu moins rentable. Les patients exposés à ces molécules qui disparaîtraient du marché devraient changer à nouveau de traitement. Les études sur les substitutions multiples sont pratiquement inexistantes (seulement quatre sont présentes parmi les études retenues) et il est peu probable qu'il y en ait dans le futur. Seules des études effectuées à partir des données colligées dans certains pays nordiques, où le médicament remboursé dépend de l'appel d'offres et où les patients risquent de subir des substitutions multiples de leur médication, pourraient éventuellement être disponibles selon les cliniciens consultés. Ils ajoutent qu'une cohérence entre les critères de remboursement de la RAMQ et ceux des assureurs privés devrait être établie pour éviter ou limiter les substitutions qui seraient causées par un changement de régime d'assurance. Déjà plusieurs cliniciens prescrivent le biosimilaire de l'étanercept pour éviter à leurs patients une substitution en cas de perte d'emploi ou lors d'un transfert vers la RAMQ.

Les pharmaciens consultés soulignent que, même si le régime public d'assurance médicaments cesse de rembourser le médicament biologique de référence, ce dernier devra tout de même être conservé en pharmacie pour permettre notamment le traitement des personnes qui auraient une contre-indication pour le biosimilaire ou pour le

traitement des indications pour lesquelles le biosimilaire n'a pas reçu l'approbation de Santé Canada. Le fait de devoir garder en réserve deux molécules de même dénomination commune augmente le risque d'erreur et complexifie le travail des pharmaciens plus particulièrement en établissement. Ceux-ci anticipent donc de devoir jongler avec les programmes de soutien, les assureurs privés, les allergies au latex, la possibilité d'ajuster le dosage chez les enfants (p. ex. seringues permettant un ajustement facile des doses) et la disponibilité d'options qui ne causent pas de douleur supplémentaire au site d'injection. Toutes ces préoccupations devraient donc être considérées et réglées, selon les pharmaciens consultés, avant l'instauration d'une politique de substitution non médicale. Ceux-ci soulignent par ailleurs que les substitutions sont actuellement faites de façon différente dans chaque centre hospitalier. La crainte d'une scission entre les centres hospitaliers est présente puisque l'utilisation des biosimilaires est variable d'un centre à l'autre. Pour le bévacizumab, par exemple, depuis la publication le 14 novembre 2019 d'une directive du MSSS selon laquelle l'usage du biologique de référence (Avastin^{MC}) pour un traitement déjà débuté peut être maintenu dans les cas de cancer colorectal ou gynécologique, certains centres ont instauré l'usage obligatoire du biosimilaire pour les patients naïfs seulement alors que d'autres, après consultation et approbation de leur comité de pharmacologie et de leur sous-comité d'hémo-oncologie, ont décidé de transférer également vers le biosimilaire les patients en cours de traitement. Les patients, s'ils en étaient informés, pourraient avoir le sentiment d'être traités avec un médicament de deuxième ordre et choisir l'endroit où ils seront soignés en fonction de ce critère. Pour que les cliniciens trouvent une politique acceptable, celle-ci devrait être appliquée de façon uniforme partout.

Certains cliniciens ont mentionné que le passage vers un autre médicament biologique de référence plus performant pour certains patients serait probablement considéré dans certains cas si une substitution non médicale était instaurée. Ils ont cité en exemple le cas d'un patient stable en dermatologie, mais pour lequel la rémission n'est pas atteinte à 100 %. Pour ce patient, aucune substitution de médication ne serait normalement considérée puisqu'il est stable, même si un traitement plus efficace a fait son apparition sur le marché. Cependant, si une substitution doit être faite, il est envisageable pour le clinicien, tant qu'à changer de médicament, d'opter pour un autre médicament biologique qui pourrait être plus efficace et qui pourrait augmenter la chance que le patient obtienne une rémission plus près de 100 %.

En résumé...

Selon les cliniciens consultés :

- Le fait de commencer un traitement avec un biosimilaire pour un patient naïf soulève peu d'inquiétudes.
- La substitution d'un médicament biologique chez une personne déjà sous traitement devrait toujours être faite selon l'avis d'un médecin, principalement en raison des inquiétudes suivantes :
 - peu d'essais cliniques de qualité visant à évaluer les effets provoqués par une substitution de médication d'un médicament biologique de référence vers son biosimilaire sont disponibles;
 - les options thérapeutiques sont limitées advenant une perte d'efficacité du médicament biologique, notamment en gastroentérologie;
 - il y a un manque d'études chez des personnes présentant des comorbidités ou comédications;
 - on doit considérer l'effet important d'une perte d'efficacité d'un traitement dans certaines pathologies (p. ex. mort, cécité, chirurgie majeure).
- Si une politique de substitution non médicale est mise en place :
 - le changement devrait être progressif et devrait viser principalement les personnes stables et sans condition particulière;
 - la population pédiatrique, les femmes enceintes et les personnes à haut risque avec des facteurs de mauvais pronostic devraient être exclues de cette politique;
 - un comité de révision pourrait être mis sur pied pour chaque spécialité dans le but de déterminer le type de patients qui devrait être exempté d'une substitution non médicale;
 - un retour vers le médicament biologique de référence devrait être possible en cas d'une perte d'efficacité observée avec le biosimilaire ou d'apparition d'effets indésirables importants;
 - un processus d'appel rapide pour traiter les exceptions devra être mis en place;
 - une communication efficace de la politique retenue par le ministère sera primordiale auprès des médecins et des patients pour faciliter la transition (y compris l'élaboration de matériel éducatif et d'autres outils);
 - les économies engendrées par l'implantation d'une stratégie de substitution devraient être réinvesties dans l'amélioration du service aux patients (p. ex. pour augmenter le nombre d'infirmières pivots, favoriser les dialyses autonomes);

- un programme de pharmacovigilance et de suivi des patients à long terme devrait être mis en place;
- le fardeau administratif pour la prescription des biosimilaires devrait être réduit.
- Les éléments suivants devraient aussi être considérés pour l'implantation d'une politique de substitution non médicale :
 - la perte des programmes de soutien aux patients fournis par les fabricants de médicaments biologiques de référence pourrait avoir un effet important (p. ex. pour les cliniques de perfusion, le suivi par des infirmières, la gratuité des médicaments en urgence ou pour éviter une interruption);
 - en établissement, l'entreposage de deux molécules ou plus de même dénomination commune augmente le risque d'erreur et complexifie beaucoup le travail;
 - le patient pourrait faire face à des substitutions multiples de son traitement avec un médicament biologique;
 - la substitution non médicale en pharmacie n'est pas acceptée.

DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'innocuité de la substitution d'un biosimilaire à un médicament biologique de référence, ou vice versa, a été évaluée en tenant compte des principaux points suivants : perte d'efficacité, immunogénicité, taux de rétention et effets indésirables. De plus, les prises de position sur le sujet publiées par les sociétés savantes concernées ainsi que les caractéristiques des politiques de substitution mises en place dans les autres pays et les autres provinces canadiennes ont été rapportées. Cette information a été bonifiée par la consultation de cliniciens québécois provenant de la majorité des domaines concernés par l'usage des médicaments biologiques pour connaître leur perspective sur le sujet. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

L'usage des biosimilaires chez les patients naïfs suscite très peu d'opposition de la part des cliniciens. Les biosimilaires passent par un processus comparatif d'approbation rigoureux, mis en place par Santé Canada, où des données démontrant la similitude entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence doivent être fournies. Le processus de développement des médicaments biologiques et d'approbation par les agences réglementaires permet de minimiser l'immunogénicité de ce type de médicaments. De plus, l'efficacité et l'innocuité de tout médicament biologique, qu'il soit de référence ou biosimilaire, doivent être réévaluées lors de tout changement survenant dans le processus de fabrication.

Le constat est différent et beaucoup plus nuancé en ce qui concerne l'usage des biosimilaires chez des personnes qui sont déjà traitées par un médicament biologique de référence, notamment en raison des risques d'immunogénicité posés par l'usage des médicaments biologiques et la perte d'efficacité qui peut être engendrée. À cet égard, l'ensemble des sociétés savantes se positionne clairement contre la substitution non médicale d'un médicament biologique et favorise plutôt une approche de substitution médicale, où la décision de substituer le traitement d'une personne revient à cette dernière et à son médecin. Cette position est d'ailleurs partagée par l'ensemble des cliniciens consultés dans le cadre de ce projet qui soulignent que le médecin est la personne la mieux placée pour bien évaluer le risque d'une substitution de traitement chez un patient.

À l'issue des présents travaux, il en ressort qu'aucune différence statistiquement significative d'innocuité n'est observée entre les personnes chez qui une substitution de traitement a été effectuée comparativement aux personnes qui ont poursuivi leur traitement initial, et ce, autant en ce qui concerne la perte d'efficacité du traitement, l'immunogénicité, le taux de rétention et les effets indésirables. Ces résultats couvrent 12 pathologies et 8 médicaments biologiques différents. Le niveau de preuve est jugé modéré dans la majorité des pathologies (arthrite inflammatoire, psoriasis en plaques,

diabète, anémie), à l'exception des maladies inflammatoires de l'intestin pour lesquelles le niveau de preuve est jugé faible. Dans le domaine de l'oncologie, la quantité limitée de publications touchant peu d'indications (une sur la prévention de la neutropénie et une sur le cancer du sein) mène à un niveau de preuve insuffisant. De plus, aucune publication n'a été retenue pour plusieurs pathologies et médicaments biologiques de référence pour lesquels un biosimilaire est disponible (plusieurs types de cancers, purpura thrombopénique, lupus, sclérose en plaques, hormone de croissance, maladies ophtalmologiques). Conséquemment, aucun niveau de preuve n'a pu être déterminé à cet égard.

Plusieurs préoccupations soulevées par les cliniciens consultés proviennent du nombre limité d'options thérapeutiques qui seraient disponibles, notamment en gastroentérologie, advenant une perte d'efficacité du médicament biologique, ainsi que du manque d'études chez les personnes présentant des comorbidités ou des comédications et des conséquences importantes pouvant découler d'une diminution de l'efficacité d'un traitement dans certaines pathologies (p. ex. mort, cécité, opération lourde).

Bien que la plupart des études n'incluent qu'une seule substitution de traitement, plusieurs substitutions pourraient se produire dans le monde réel, si plusieurs biosimilaires d'un même médicament biologique de référence étaient disponibles, les patients pourraient devoir changer un biosimilaire pour un autre qui n'ont pas été directement comparés. C'est d'ailleurs l'une des craintes soulevées par les cliniciens consultés qui mentionnent qu'il pourrait y avoir un risque accru pour la sécurité des patients si plusieurs allers-retours entre le médicament de référence et le biosimilaire étaient permis. L'interchangeabilité des médicaments biologiques de référence et des biosimilaires ainsi que la substitution automatique ne sont d'ailleurs généralement pas acceptées par les sociétés savantes et ne sont présentes que dans certains pays. Elles ne sont également pas recommandées par les pharmaciens au Québec. Aucune des publications retenues n'a permis d'évaluer l'innocuité de la substitution entre deux biosimilaires et seulement quatre études présentaient un devis permettant d'évaluer l'effet de substitutions multiples entre un médicament biologique de référence et un biosimilaire. Étant donné que ces études ne représentaient que trois pathologies distinctes (psoriasis en plaques, neutropénie et diabète), le niveau de preuve a été jugé insuffisant.

En ce qui concerne les politiques mises en place dans les autres juridictions, la majorité de celles analysées favorise le transfert des patients traités par un médicament biologique de référence vers un biosimilaire, sans toutefois l'imposer à tous les patients. Seulement quelques pays européens ainsi que deux provinces canadiennes ont mis en place des politiques qui mènent à une substitution non médicale obligatoire pour la grande majorité des patients. Dans l'éventualité où une politique de substitution non médicale serait mise en place dans une juridiction, les sociétés savantes ainsi que les cliniciens consultés sont d'avis que le changement devrait être progressif et appliqué de façon sélective, en visant principalement les personnes stables et sans condition particulière ainsi que les pathologies pour lesquelles les options thérapeutiques sont plus nombreuses. Il est toutefois important de noter que les enfants, les femmes enceintes et

les personnes avec un problème cognitif sont généralement exclus des politiques de substitution non médicale mises en place dans les autres juridictions, des exclusions avec lesquelles les cliniciens consultés sont d'accord. Ces derniers ajoutent également que les personnes à haut risque qui présentent des facteurs de mauvais pronostic, chez qui la stabilisation a été longue et difficile devraient également être exclus de toute politique de substitution non médicale. Il serait préférable d'attendre six mois de traitement stable, voire neuf mois dans certains cas, avant de considérer une substitution. La mise sur pied d'un comité de révision propre à chaque spécialité qui serait responsable de déterminer le type de patients pouvant être exemptés d'une substitution non médicale fait partie des éléments d'acceptabilité soulevés par les cliniciens. À cet égard, il est aussi souligné par les cliniciens et les sociétés savantes qu'un processus d'appel rapide devrait être mis en place pour permettre d'évaluer rapidement les cas urgents qui pourraient être exemptés d'une substitution, de même que de pouvoir reprendre la thérapie précédente si une perte d'efficacité ou des effets indésirables importants sont rapportés à la suite d'une substitution vers un biosimilaire.

Les sociétés savantes et les cliniciens consultés s'accordent également sur l'importance de la mise en place d'un programme de pharmacovigilance et de suivi des patients à long terme ainsi que sur l'importance de la communication pour favoriser une transition plus harmonieuse, notamment en donnant un préavis suffisamment long au patient et au médecin pour permettre une discussion éclairée entre les deux partis. Il a été souligné à cet égard que le ministère devra s'impliquer dans l'élaboration de matériel éducatif qui permettrait de soutenir les cliniciens dans leur travail d'accompagnement auprès des patients, une baisse du taux de rétention étant souvent observée dans les études observationnelles, un résultat généralement attribué, du moins en partie, à un effet nocebo causé par la perception négative des patients et des médecins par rapport au biosimilaire.

Enfin, les cliniciens consultés soulignent que les économies engendrées par l'implantation d'une stratégie de substitution devraient être réinvesties dans l'amélioration du service aux patients (p. ex. pour augmenter le nombre d'infirmières pivots, favoriser des dialyses autonomes) et qu'il serait opportun d'alléger le fardeau administratif lié à la prescription des biosimilaires. De plus, ils sont inquiets de la perte des programmes de soutien aux patients fournis par les fabricants de médicaments biologiques de référence. Au Québec, la substitution d'un biosimilaire à son médicament biologique de référence n'implique pas seulement la médication, mais tout le système de prise en charge des patients. Pour certains patients, ce changement pourrait s'avérer difficile.

Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Une limitation importante de cette RS est que, malgré un nombre élevé de publications retenues, plusieurs pathologies n'y sont pas représentées (p. ex. cancer colorectal, cancer des ovaires, cancer du poumon, cancer du rein, glioblastome, lymphomes, sclérose en plaques). De plus, certains médicaments biologiques pour lesquels un biosimilaire est disponible au Canada (p. ex. pegfilgrastim, bevacizumab, somatropine) ne sont également pas représentés dans les études retenues. Par ailleurs, une grande variabilité des méthodes utilisées dans les études individuelles pour la détection des paramètres cliniques a été observée entre les études. Les résultats cliniques d'intérêt présentés dans les différentes études étaient souvent hétérogènes, où plusieurs paramètres différents étaient analysés pour tenir compte d'un même résultat clinique. Dans ces études, la réponse au traitement pouvait être évaluée en calculant, par exemple, la rémission clinique, le maintien de la rémission clinique, l'aggravation de la maladie ou l'activité de la maladie.

Cette variation était également présente en ce qui a trait à la sélection des participants aux différentes études. La définition de la stabilité d'une pathologie pouvait varier d'une étude à l'autre (p. ex. entre 4 et 6 mois). Les périodes de suivi clinique étaient également relativement courtes, soit entre 10 semaines et 18 mois, ce qui pourrait être insuffisant pour bien évaluer l'effet réel à long terme d'une substitution. Par ailleurs, la durée du traitement avec le médicament biologique de référence précédant la substitution n'est pas considérée et la majorité des études de cohortes n'avaient pas de critères de sélection autre que le fait d'être traité par un médicament biologique, la décision de changer un traitement pour le biosimilaire revenant souvent au patient, ce qui peut entraîner un risque de biais élevé. Les données probantes provenant majoritairement d'études observationnelles ou de périodes d'extension d'ECRA, il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats.

Parmi les 76 études retenues, 31 étaient des ECRA, mais de ceux-ci, seulement 6 avaient été conçus pour évaluer l'effet d'une substitution. Dans les autres ECRA, la substitution était incluse dans une période d'extension ne permettant pas de détecter la non-infériorité ou l'équivalence à la suite d'une substitution de médicaments biologiques. Ces ECRA présentent un manque d'analyses statistiques et traitent les données par des analyses descriptives. De plus, l'une des études les plus citées, la *NOR-Switch* [Jorgensen *et al.*, 2017], comprenait une limite importante puisque six pathologies différentes ont été évaluées en tant que population d'étude composite. Par conséquent, l'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité dans les maladies individuelles.

En ce qui concerne la revue systématique des énoncés de position des sociétés savantes et des GPC portant sur les modalités d'usage, bien que la qualité méthodologique des 33 énoncés de position et des 4 GPC ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus, certaines pathologies n'y étaient pas abordées. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

CONCLUSION

Le présent rapport de RS a permis de répondre aux cinq grandes questions de recherche formulées en vue de son élaboration. Le niveau de preuve scientifique des paramètres évalués dans les études a été déterminé (voir l'annexe F) et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- L'immunogénicité peut varier en fonction des caractéristiques du patient, de la molécule, de la pathologie et du traitement. La perte d'efficacité d'un médicament biologique en fonction du temps n'est pas exclusivement due à l'immunogénicité. Elle peut également être engendrée par la progression naturelle de la pathologie de base ou par une élimination plus rapide du médicament.
- Aucune différence statistiquement significative d'innocuité n'est observée entre les personnes chez qui une substitution du traitement a été effectuée comparativement aux personnes qui ont poursuivi leur traitement de référence, et ce, autant en ce qui concerne la perte d'efficacité du traitement, l'immunogénicité, le taux de rétention et les effets indésirables.
- La majorité des juridictions favorise le transfert des patients traités par un médicament biologique de référence vers un biosimilaire, sans toutefois l'imposer à tous les patients. Seulement quelques pays européens ainsi que deux provinces canadiennes ont mis en place des politiques qui mènent à une substitution non médicale obligatoire pour la grande majorité des patients (processus d'appel d'offres national ou remboursement uniquement du biosimilaire).
- L'usage préférentiel des biosimilaires chez les patients naïfs et la substitution médicale chez les patients déjà sous traitement avec un médicament biologique de référence sont généralement bien acceptés par les cliniciens. Par contre, la substitution non médicale chez les patients déjà sous traitement avec un médicament biologique de référence n'est généralement pas acceptée en raison de certaines inquiétudes propres à chaque spécialité.
- Dans l'éventualité où une politique de substitution non médicale serait mise en place au Québec, les cliniciens soulignent que la transition devrait être progressive et viser principalement les personnes stables et sans condition particulière. Les cliniciens craignent, entre autres, la déstabilisation de patients représentant des cas complexes (5 à 15 % selon la pathologie) et pour qui peu d'options de traitement sont disponibles, l'absence de mécanismes permettant d'éviter que de tels patients puissent être exemptés d'une substitution, l'absence d'une possibilité de retour en arrière lors d'une perte d'efficacité ou d'effets indésirables importants à la suite de la substitution ainsi que les risques liés à des substitutions multiples. Les dosages d'AAM, d'AAMN et du médicament biologique pourraient être plus utilisés pour améliorer le contrôle de la médication. Ils soulignent par ailleurs qu'une bonne communication entre le ministère, les

cliniciens et les patients sera très importante pour faciliter la transition. Ils soulignent également que les économies engendrées devraient servir à améliorer le service aux patients et pourraient ainsi pallier la perte des programmes d'aide aux patients.

Ces RS ont également permis de mettre en lumière certaines populations ou certains médicaments biologiques pour lesquels très peu ou pas de données sont disponibles relativement à l'innocuité de la substitution d'un biosimilaire à un médicament biologique. La plupart des données scientifiques disponibles comportent des limites méthodologiques et soulèvent des incertitudes importantes. Par conséquent, la réalisation d'études cliniques adéquates qui intégreraient un plus grand nombre de personnes issues de ces populations et une plus grande homogénéité des caractéristiques de base des participants serait utile pour mieux définir les effets d'une substitution des médicaments biologiques.

RÉFÉRENCES

- Alberta Blue Cross. Biosimilar drugs - Learn about the Biosimilars Initiative, the drugs affected and the process to switch from biologic to biosimilar drugs [site Web]. Edmonton, AB : Government of Alberta; 2020. Disponible à : <https://www.alberta.ca/biosimilar-drugs.aspx> (consulté le 31 janvier 2020).
- Alten R, Batko B, Hala T, Kameda H, Radominski SC, Tseluyko V, et al. Randomised, double-blind, phase III study comparing the infliximab biosimilar, PF-06438179/GP1111, with reference infliximab: Efficacy, safety and immunogenicity from week 30 to week 54. *RMD Open* 2019;5(1):e000876.
- American Academy of Dermatology (AAD). Position statement on generic therapeutic and biosimilar substitution. Rosemont, IL : AAD; 2013. Disponible à : <https://server.aad.org/forms/policies/uploads/ps/ps-generic%20therapeutic%20and%20%20biosimilar%20substitution.pdf>.
- American College of Rheumatology (ACR). Position statement: Biosimilars. Atlanta, GA : ACR; 2018. Disponible à : <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Biosimilars-Position-Statement.pdf?ver=2018-05-21-134110-000>.
- Araujo FC, Sepriano A, Teixeira F, Jesus D, Rocha TM, Martins P, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update. *Acta Reumatol Port* 2017;42(3):219-28.
- Association canadienne de dermatologie (ACD). Énoncé de principe de l'Association canadienne de dermatologie : les biosimilaires. Ottawa, ON : ACD; 2013. Disponible à : <https://dermatology.ca/wp-content/uploads/2013/09/Biosimilars-WEB-FR-2013.pdf>.
- Azevedo VF, Meirelles ES, Kochen JA, Medeiros AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease—Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14(9):769-73.
- Bakalos G et Zintzaras E. Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: A systematic literature review. *Clin Ther* 2019;41(1):155-73.e13.
- Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: Indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf* 2015;38(5):455-79.
- Barr T, Helms C, Grant K, Messaoudi I. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:242-51.
- Baumgärtel C. Austrian medicines authority positive towards biosimilar interchangeability. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2017;6(1):41.

- BC PharmaCare. Biosimilars initiative for patients [site Web]. Victoria, BC : Health Insurance BC; 2019. Disponible à : <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/health-drug-coverage/pharmacare-for-bc-residents/what-we-cover/drug-coverage/biosimilars-initiative-patients> (consulté le 31 janvier 2020).
- Belleudi V, Trotta F, Addis A, Ingrasciotta Y, Ientile V, Tari M, et al. Effectiveness and safety of switching originator and biosimilar epoetins in patients with chronic kidney disease in a large-scale Italian cohort study. *Drug Saf* 2019;42(12):1437-47.
- Biosimilar Medicines. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines. Bruxelles, Belgique : Medicines for Europe; 2019. Disponible à : <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>.
- Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: A phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(1):244-9.
- Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: Impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018;179(3):623-31.
- Blevins TC, Barve A, Raiter Y, Aubonnet P, Athalye S, Sun B, Muniz R. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(1):129-35.
- Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):726-33.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). International policies on the appropriate use of biosimilar drugs. *Environmental Scan*. Ottawa, ON : CADTH; 2018. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0333_international-policies-on-use-of-biosimilar-drugs.pdf.

- Casadevall N. Immune-response and adverse reactions: PRCA case example. Londres, Angleterre : European Medicines Agency (EMA); 2009. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/immune-response-adverse-reactions-prca-case-example-nicole-casadevall_en.pdf.
- Center for Biosimilars Staff. Ireland makes a push to switch to biosimilar adalimumab and etanercept [site Web]. Cranbury, NJ : Center for Biosimilars; 2019. Disponible à : <https://www.centerforbiosimilars.com/news/ireland-makes-a-push-to-switch-to-biosimilar-adalimumab-and-etanercept> (consulté le 29 janvier 2020).
- 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* 2018a;78(4):463-78.
- Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I, Assudani D. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: Results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2018b;77(6):914-21.
- Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—An update. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):26-34.
- Davio K. Regulator explains how Denmark has achieved its biosimilar success [site Web]. Cranbury, NJ : Center for Biosimilars; 2019. Disponible à : <https://www.centerforbiosimilars.com/conferences/biotech-pharma-summit-biosimilars/regulator-explains-how-denmark-has-achieved-its-biosimilar-success> (consulté le 30 janvier 2020).
- De Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, et al. Use of biosimilars in pediatric inflammatory bowel disease: An updated position statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(1):144-53.
- Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal antibody biosimilars in oncology: Critical appraisal of available data on switching. *Clin Ther* 2018;40(5):798-809.e2.
- Diabetes Canada. Diabetes, biologic drugs, and biosimilar insulins [site Web]. Toronto, ON : Diabetes Canada; 2019. Disponible à : <https://www.diabetes.ca/advocacy---policies/our-policy-positions/diabetes,-biologic-drugs,-and-biosimilar-insulins> (consulté le 23 janvier 2020).
- Doevendans E et Schellekens H. Immunogenicity of innovative and biosimilar monoclonal antibodies. *Antibodies (Basel)* 2019;8(1):21.
- Dziechciarz P, Horvath A, Kierkus J. Efficacy and safety of adalimumab for paediatric Crohn's disease: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2016;10(10):1237-44.

- Ebbers HC, Pieper B, Issa A, Addison J, Freudensprung U, Rezk MF. Real-world evidence on etanercept biosimilar SB4 in etanercept-naïve or switching patients: A systematic review. *Rheumatol Ther* 2019;6(3):317-38.
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One* 2019;14(5):e0216624.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. Londres, Angleterre : EMA; 2017. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf.
- European Medicines Agency et Commission européenne (EMA-CE). Les médicaments biosimilaires dans l'UE – Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. Amsterdam, Pays-Bas : EMA-CE; 2019. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf.
- Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: Efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(1):31-40.
- Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, Araujo DV. The use of biosimilar medicines in oncology – Position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res* 2018;51(3):e7214.
- Fiorino G, Caprioli F, Daperno M, Mocchiari F, Principi M, Viscido A, et al. Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: A position update of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis* 2019;51(5):632-9.
- Fonseca VA, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Grunberger G, Einhorn D, Garber AJ, et al. AACE/ACE position statement on the use of follow-on biologics and biosimilars for endocrine diseases. *Endocr Pract* 2017;23(11):1345-9.
- Food and Drug Administration (FDA). Prescribing biosimilar products. Silver Spring, MD : FDA; 2017. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/108103/download>.
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Q5E comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Rockville, MD : FDA; 2005. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/71489/download>.
- Franchimont D, Ferrante M, Louis E, De Vos M, Dewit O, Van Hootegem P, et al. Belgian IBD research group (BIRD) position statement 2017 on the use of biosimilars in inflammatory bowel diseases (IBD). *Acta Gastroenterol Belg* 2018;81(1):49-53.
- Genazzani A, Trifiro G, Marciano I, Ingrassiotta Y. Biosimilars in Italy: What do real-real data reveal? *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2017;6(3):114-9.

- Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Biosimilar substitution in Europe [site Web]. Mol, Belgique : GaBI; 2017. Disponible à : <http://www.gabionline.net/Reports/Biosimilar-substitution-in-Europe> (consulté le 29 janvier 2020).
- Genovese MC, Glover J, Greenwald M, Porawska W, El Khouri EC, Dokoupilova E, et al. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: Results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):281.
- Gisbert JP et Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(6):389-405.
- Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: Results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):192-200.
- Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1426-31.
- Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: A confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;176(4):928-38.
- Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Benitez Roldan A, Perea Amarillo R, et al. Loss of efficacy and safety of the switch from infliximab original to infliximab biosimilar (CT-P13) in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(46):5288-96.
- Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;72(5):380-90.
- Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(4):425-9.
- Halabi H, Zahrani ZA, Swailem RA, Husain W, Rayes HA, Osaimi HA, et al. Biosimilars in rheumatic diseases: Regulatory guidelines, efficacy and safety implications in Saudi Arabia. *Open Rheumatol J* 2018;12(1):313-22.
- Hall V, Johnson D, Torresi J. Travel and biologic therapy: Travel-related infection risk, vaccine response and recommendations. *J Travel Med* 2018;25(1):tay018.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Bon usage du médicament – Les médicaments biosimilaires. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf.
- Healthcare Improvement Scotland (HIS). Biosimilar medicines: A national prescribing framework. Édimbourg, Écosse : HIS; 2018. Disponible à : http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/programme_resources/biosimilar_medicines_framework.aspx.
- Hercogova J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL-PsO: A randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2020;182(2):316-26.
- Ho CT, Mok CC, Cheung TT, Kwok KY, Yip RM. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 2019;38(12):3331-50.
- Inotai A, Prins CPJ, Csanadi M, Vitezic D, Codreanu C, Kalo Z. Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(8):915-26.
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP). ISOPP global position on the use of biosimilars in cancer treatment and supportive care. Vancouver, BC : ISOPP; 2019. Disponible à : <https://www.isopp.org/sites/default/files/resource/files/ISOPP%20Global%20Position%20on%20the%20Use%20of%20Biosimilars.pdf>.
- Jahnz-Rozyk K, Brzosko M, Lech-Maranda E, Narbutt J, Owczarek W, Rekas M, et al. The Polish Expert Group position statement on the safety of biological treatments with monoclonal antibodies and fusion proteins: An update. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* 2019;(1):10-6.
- Jasiak NM et Park JM. Immunosuppression in solid-organ transplantation: Essentials and practical tips. *Crit Care Nurs Q* 2016;39(3):227-40.
- Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389(10086):2304-16.
- Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical remission in ankylosing spondylitis patients switched from reference infliximab to its biosimilar: An 18-month comparative open-label study. *J Clin Med* 2019;8(7):956.

- Kang B, Lee Y, Lee K, Choi YO, Choe YH. Long-term outcomes after switching to CT-P13 in pediatric-onset inflammatory bowel disease: A single-center prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(3):607-16.
- Kay J, Schoels MM, Dorner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):165-74.
- Kuriakose A, Chirmule N, Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: Causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol Res* 2016;2016:1298473.
- Lukas M, Malickova K, Kolar M, Bortlik M, Vasatko M, Machkova N, et al. Switching from originator adalimumab to the biosimilar SB5 in patients with inflammatory bowel disease: Short-term experience from a single tertiary clinical center. *J Crohns Colitis* 2020 [Epub ahead of print].
- Lyman GH, Balaban E, Diaz M, Ferris A, Tsao A, Voest E, et al. American Society of Clinical Oncology statement: Biosimilars in oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1260-5.
- Macdougall IC, Casadevall N, Locatelli F, Combe C, London GM, Di Paolo S, et al. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: The Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):451-60.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):49.
- Martinez-Lopez de Castro N, Matilla-Fernandez MB, Fraga-Fuentes MD, Manges-Bafalluy I, Asensi-Diez R, Cajaraville-Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp* 2018;42(4):180-3.
- 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;32(1):27-52.
- McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48(8):1754-62.
- Meritet JF, Maury C, Tovey MG. Induction of tolerance to recombinant therapeutic proteins. *J Interferon Cytokine Res* 2001a;21(12):1031-8.
- Meritet JF, Maury C, Tovey MG. Effect of oromucosal administration of IFN-alpha on allergic sensitization and the hypersensitive inflammatory response in animals sensitized to ragweed pollen. *J Interferon Cytokine Res* 2001b;21(8):583-93.

- Minutolo R, Bolasco P, Chiodini P, Sposini S, Borzumati M, Abaterusso C, et al. Effectiveness of switch to erythropoiesis-stimulating agent (ESA) biosimilars versus maintenance of ESA originators in the real-life setting: Matched-control study in hemodialysis patients. *Clin Drug Investig* 2017;37(10):965-73.
- Moayyedi P, Benchimol EI, Armstrong D, Yuan C, Fernandes A, Leontiadis GI. Joint Canadian Association of Gastroenterology and Crohn's Colitis Canada position statement on biosimilars for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020;3(1):e1-e9.
- Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dorner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: Considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6):37.
- Moralejo D, Ogunremi T, Dunn K. Trousse d'outils de l'évaluation critique pour l'évaluation de plusieurs types de données probantes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2017;43(9):199-205.
- Mularczyk A, Gonciarz M, Bartnik W, Durlik M, Eder P, Gasiorowska A, et al. Biosimilar medicines – Their use in the treatment of inflammatory bowel diseases. Position statement of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Prz Gastroenterol* 2014;9(1):1-3.
- Nagler-Anderson C, Terhoust C, Bhan AK, Podolsky DK. Mucosal antigen presentation and the control of tolerance and immunity. *Trends Immunol* 2001;22(3):120-2.
- Nakashima L. III-190 Oncology biosimilars utilization policy. Vancouver, BC : BC Cancer, Provincial Health Services Authority; 2019. Disponible à : <http://shop.healthcarebc.ca/phsa/BCCancer/Systemic%20Therapy/70329.pdf>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Biosimilar medicines. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/advice/kt15/resources/biosimilar-medicines-58757954414533>.
- National Rheumatoid Arthritis Society (NRAS). NRAS position paper on biosimilar medicines – Updated February, 2019. Maidenhead, Royaume-Uni : NRAS; 2019. Disponible à : <https://www.nras.org.uk/data/files/About%20RA/How%20is%20RA%20managed/NRAS%20revised%20position%20paper%20biosimilars%20Feb%202019.pdf>.
- Numan S et Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: Systematic review of randomized controlled trials and real-world studies. *Adv Ther* 2018;35(9):1295-332.

- Ontario Public Drug Programs (OPDP). Renfelxis (infliximab) frequently asked questions. Toronto, ON : Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC); 2018.
Disponible à :
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/fq_exec_office_20180920_2.pdf.
- Ontario Public Drug Programs (OPDP). Inflectra (infliximab) frequently asked questions. Toronto, ON : Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC); 2016.
Disponible à :
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/fq_exec_office_20160311_1.pdf.
- Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: The role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017;278(1):219-36.
- Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(3):e1-e34.
- Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1093-102.
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Biological drugs and brands listed on the Pharmaceutical Benefits Scheme [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health; 2020. Disponible à :
<http://www.pbs.gov.au/info/browse/biological-medicines-currently-listed-on-the-pbs> (consulté le 31 janvier 2020).
- Pivot X et Goupille P. Anticorps biosimilaires versus princeps – L'expérience en rhumatologie et les biosimilaires du trastuzumab en oncologie. *Med Sci (Paris)* 2019;35(12):1137-45.
- Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: A systematic review. *BioDrugs* 2017;31(1):37-49.
- Ratnakumaran R, To N, Gracie DJ, Selinger CP, O'Connor A, Clark T, et al. Efficacy and tolerability of initiating, or switching to, infliximab biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease (IBD): A large single-centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(6):700-7.
- Rini B, Wadhwa M, Bird C, Small E, Gaines-Das R, Thorpe R. Kinetics of development and characteristics of antibodies induced in cancer patients against yeast expressed rDNA derived granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *Cytokine* 2005;29(2):56-66.


- Röder H, Schnitzler F, Borchardt J, Janelidze S, Ochsenkühn T. Switch of infliximab originator to biosimilar CT-P13 in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in a large German IBD center. A one year, randomized and prospective trial. *United European Gastroenterol J* 2018;6(8 Suppl):A456 [abstract P0984].
- Roediger A, Freischem B, Reiland J-B. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologics in Europe? – Results from the second EBE biological medicines policy survey. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2017;6(2):61-78.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: A randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):734-41.
- Santé Canada. Médicaments biologiques biosimilaires au Canada : fiche d'information. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/Fiche-renseignements-2019-08-23.pdf.
- Santé Canada. Ligne directrice – Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires. Ottawa, ON : Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada; 2016. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2016-fra.pdf.
- Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnette T, Truchetet ME, Bannwarth B, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine* 2018;85(5):561-7.
- Schreitmüller T, Barton B, Zharkov A, Bakalos G. Comparative immunogenicity assessment of biosimilars. *Future Oncol* 2019;15(3):319-29.
- Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, Pirmohamed M, Park K, Sathish J. Immunogenicity to biologics: Mechanisms, prediction and reduction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2012;60(5):331-44.
- Shan J et Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):173-83.
- Shim SC, Bozic-Majstorovic L, Berrocal Kasay A, El-Khoury EC, Irazoque-Palazuelos F, Cons Molina FF, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(12):2193-202.

- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282(1821):20143085.
- Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: Results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):234-40.
- Société canadienne de rhumatologie (SCR). Énoncé de position de la Société canadienne de rhumatologie sur les biosimilaires [site Web]. Mississauga, ON : SCR; 2019. Disponible à : <https://rheum.ca/fr/enonce-de-position-de-la-societe-canadienne-de-rhumatologie-sur-les-biosimilaires/> (consulté le 23 janvier 2020).
- South Australia Medicines Advisory Committee (SAMAC). Biosimilars - Guiding principles for the governance of biological and biosimilar medicines. Adelaïde, Australie : SA Health; 2017. Disponible à : https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/02994280419bed2e8251badb31a1ff3d/Biosimilars_Guiding+principles+for+the+governance+of+biological+and+biosimilar+medicines.pdf.
- Szabo G et Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res* 2015;37(2):159-70.
- Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: A position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1(6):e000142.
- Thadhani R, Guilatco R, Hymes J, Maddux FW, Ahuja A. Switching from epoetin alfa (Epogen®) to epoetin alfa-epbx (Retacrit™) using a specified dosing algorithm: A randomized, non-inferiority study in adults on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2018;48(3):214-24.
- Tony HP, Krüger K, Cohen SB, Schulze-Koops H, Kivitz AJ, Jeka S, et al. Brief report: Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(1):88-94.
- Torgny K. New international record for switch to biosimilar [site Web]. Copenhagen, Danemark : Amgros; 2019. Disponible à : <https://amgros.dk/en/knowledge-and-analyses/articles/new-international-record-for-switch-to-biosimilar/> (consulté le 30 janvier 2020).
- Tovey MG et Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf* 2011;2(3):113-28.
- Tweehuysen L, Huiskes VJ, van den Bemt BJ, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FH, et al. Open-label, non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar SB4: Six-month results from a controlled cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(9):1408-18.

- Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : <https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/handle/2328/3326>.
- Van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, Vermeire S. Efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity is not affected by switching from infliximab originator to a biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit* 2019;41(3):317-24.
- Van Walle I, Gansemans Y, Parren PW, Stas P, Lasters I. Immunogenicity screening in protein drug development. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7(3):405-18.
- Vergara-Dangond C, Saez Bello M, Climente Marti M, Llopis Salvia P, Alegre-Sancho JJ. Effectiveness and safety of switching from innovator infliximab to biosimilar CT-P13 in inflammatory rheumatic diseases: A real-world case study. *Drugs R D* 2017;17(3):481-5.
- Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756283X17750355.
- Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):987-98.
- Vultaggio A, Matucci A, Parronchi P, Rossi O, Palandri F, Romagnani S, Maggi E. Safety and tolerability of infliximab therapy: Suggestions and criticisms based on wide clinical experience. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21(2):367-74.
- Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(10):1599-613.
- Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: Relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31(10):1912-7.
- Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching from reference adalimumab to SB5 (adalimumab biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: Fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(6):832-40.

- Wiek D. Biosimilars – Position Paper: Updating position statement from the European League Against Rheumatism (EULAR) Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE). Zurich, Suisse : EULAR PARE; 2018. Disponible à : https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars_paper_updated_2018_09_14_dw.pdf.
- Wojtyra U. Update on biosimilars in Canada – October 2019 [site Web]. Toronto, ON : Smart & Biggar Canada's Intellectual Property Law Firm; 2019. Disponible à : <https://www.smartbiggar.ca/insights/publication/update-on-biosimilars-in-canada-october-2019> (consulté le 30 janvier 2020).
- Xibille D, Carrillo S, Huerta-Sil G, Hernandez R, Limon L, Olvera-Soto G, et al. Current state of biosimilars in Mexico: The position of the Mexican College of Rheumatology, 2016. *Reumatol Clin* 2018;14(3):127-36.
- Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, Hibino T, Drescher E, Sanchez-Burson J, et al. A comparative study to assess the efficacy, safety, and immunogenicity of YLB113 and the etanercept reference product for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2020;7(1):149-63.
- Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, Ellis LA, Goyal K, Teeple A, Simsek I. Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab. *Biologics* 2018;12:127-34.
- Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: An international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019;393(10182):1699-707.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

