

Utilisation des insulines biosimilaires en 2023

Sarah Monsonogo, M.D., FRCPC

À propos de l'auteure



La Dre Sarah Monsonogo est originaire de Montréal et a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université McGill de Montréal. En 2017, elle a accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université d'Ottawa et est demeurée à Ottawa pour y terminer sa résidence en endocrinologie et métabolisme en 2020. Par la suite, Dre Monsonogo s'est installée à Toronto et exerce actuellement en qualité d'endocrinologue en milieu communautaire, tant dans le cadre des soins ambulatoires qu'hospitaliers. Elle s'intéresse à l'endocrinologie générale, et tout particulièrement au diabète de type 2 et à l'obésité, ainsi qu'au diabète gestationnel.

Affiliations

LMC Diabetes & Endocrinology, Vaughan, Ontario
Réseau de santé de Scarborough

Introduction

Un biosimilaire est un médicament qui est très semblable à un médicament biologique. Il a été démontré qu'il ne présente aucune différence cliniquement significative avec le médicament de référence, malgré des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs. Étant donné l'augmentation des taux de diabète et des coûts pour le système de santé canadien, l'utilisation d'insulines biosimilaires vise à diminuer le coût des produits biologiques. Le présent article passe en revue les produits biosimilaires disponibles approuvés au Canada (Tableau 1), les études évaluant l'innocuité et l'efficacité, ainsi que les avantages et les préoccupations possibles concernant le passage aux insulines biosimilaires.

Contexte

L'histoire et le développement de l'insuline sont en constante évolution. Depuis sa découverte en 1921, l'insuline a évolué au fil de plusieurs événements marquants, notamment l'utilisation de la technologie recombinante pour permettre la production de grandes quantités d'insuline en 1977.¹

Cette version synthétique de l'insuline a été appelée « insuline humaine » pour la distinguer de l'insuline d'origine animale. Les étapes suivantes

comprennent la mise au point de l'insuline à action rapide dans les années 1990, suivie de l'insuline à action prolongée au début des années 2000. La technologie permettant le développement de l'insuline à un niveau commercial a continué à évoluer. La première insuline biosimilaire, l'insuline glargine, a été approuvée au Canada en 2015.

Les médicaments biologiques sont de grosses molécules dérivées d'organismes vivants et sont produits au moyen de la biotechnologie.²

Dès l'expiration du brevet d'un médicament biologique, les fabricants peuvent produire une nouvelle version du médicament appelée biosimilaire. Les biosimilaires sont souvent confondus avec les médicaments génériques et pourtant, ils diffèrent des médicaments génériques de plusieurs façons. En raison de la complexité du processus de fabrication, la structure moléculaire d'un biosimilaire n'est pas identique à celle de son médicament biologique de référence, tandis que les médicaments génériques contiennent les mêmes ingrédients médicaux. Les économies sur les biosimilaires sont un peu moins importantes que celles d'un médicament générique, car le coût de leur mise au point est plus élevé. Avant de donner l'approbation, Santé Canada doit évaluer si le médicament biosimilaire est réellement similaire à son médicament de référence, et s'assurer que les études cliniques démontrent une efficacité et une innocuité comparables.³ Le processus d'approbation est plus

Molécule d'insuline	Marque de référence (fabricant)	Insuline biosimilaire (fabricant)
Insuline glargine 100 u/mL	Lantus® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • stylo jetable prérempli de 3 mL : Lantus® SoloSTAR® • cartouches de 3 mL : ne doivent être utilisées qu'avec <ul style="list-style-type: none"> • JuniorSTAR® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) • KlikSTAR® • AllStar Pro™ • Également disponible à une concentration de 300 u/ml sous les présentations Toujeo® SoloSTAR® et DoubleSTAR® 	Basaglar® (Eli Lilly) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/ml • cartouches de 3 mL • stylo prérempli de 3 mL KwikPen®
		Semglee® (Mylan) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/ml • stylos préremplis jetables de 3 mL
Insuline lispro 100 u/mL	Humalog® (Eli Lilly) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • flacons de 3 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL KwikPen® • stylos préremplis Junior KwikPen® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) de 3 mL • Également disponible sous la présentation Humalog® 200 u/ml KwikPen® (stylo prérempli de 3 mL) 	Admelog® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/ml • flacons de 10 mL • cartouches de 3 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL SoloSTAR®
Insuline aspartate 100 u/mL	NovoRapid® (Novo Nordisk) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • cartouches de 3 mL Penfill® • stylos jetables de 3 mL NovoRapid® FlexTouch® 	Trurapi® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • stylos jetables Trurapi® SoloSTAR® • cartouches de 3 mL • Les cartouches Trurapi® ne doivent être utilisées qu'avec les stylos suivants : <ul style="list-style-type: none"> • JuniorSTAR® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) • AllStar PRO® (paliers d'augmentation de la dose de 1 unité)
		Kirsty® (Mylan) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL

Tableau 1 : Insulines biosimilaires disponibles approuvées au Canada.

strict que celui des médicaments génériques, mais il est moins complexe que celui requis pour l'approbation d'un nouveau médicament.

Une solution de choix à la hausse des coûts des soins de santé

Au Canada, le diabète est la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale terminale, de maladies cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations. Il y a environ 11 millions de personnes atteintes d'un prédiabète ou du diabète au Canada.

Le coût pour le système de santé national s'élève à environ 3 milliards de dollars par an.³ Heureusement, les médicaments biologiques comme l'insuline sont plus facilement disponibles que par le passé, mais leur coût est devenu une préoccupation majeure. La disponibilité de versions plus récentes d'un produit biologique accroît la concurrence et diminue ainsi le coût. Non seulement l'accès aux biosimilaires permettra aux patients de se procurer les médicaments biologiques à un prix plus abordable, lorsque ces derniers seront accessibles à plus grande échelle, ils contribueront également à réduire le fardeau financier

du système de santé canadien et permettront de maximiser les ressources prévues pour les soins de santé.

Certaines provinces ont élaboré une politique de transition pour élargir l'utilisation des insulines biosimilaires; l'Ontario deviendra la septième province canadienne à adopter prochainement cette politique. Les insulines biosimilaires commencent à être inscrites dans les listes de médicaments publics au lieu de leurs médicaments biologiques de référence, ce qui a des répercussions sur certains régimes d'assurance privés. Le Programme de médicaments de l'Ontario (PMO) est l'un des plus importants régimes publics d'assurance-médicaments au Canada. Selon Biosimilaires Canada, la mise en place d'une politique de transition en Ontario entraînerait des économies de coûts d'environ 160 millions de dollars par an.⁴

Les insulines biosimilaires sont tout aussi sûres et efficaces

Santé Canada applique des normes réglementaires similaires à celles des autres médicaments biologiques lors de l'autorisation d'un médicament biosimilaire. En 2010, Santé Canada a approuvé la première filière d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des biosimilaires.² Le processus commence par la réalisation d'études structurelles et fonctionnelles approfondies, suivies d'études cliniques menées chez l'être humain. D'une manière générale, la filière est orientée vers la caractérisation analytique (études *in vitro*); toutefois, il existe peu d'études cliniques comparant les biosimilaires à leurs médicaments biologiques de référence.⁵ Les programmes d'études cliniques et les exigences spécifiques concernant les données diffèrent selon chaque produit. L'approbation d'un biosimilaire repose sur l'ensemble des données probantes fournies à Santé Canada, y compris les études comparatives structurelles et fonctionnelles ainsi que les études cliniques. Les autorités sanitaires peuvent choisir d'imposer ou d'interdire la réalisation de certaines études afin d'établir au cas par cas l'efficacité des biosimilaires.

Après l'approbation, les biosimilaires reçoivent un numéro d'identification de médicament (DIN) unique. Santé Canada surveille l'innocuité des biosimilaires en menant des études de pharmacovigilance et en examinant les rapports sur les effets indésirables. Malgré leur approbation par Santé Canada, les biosimilaires ne sont pas considérés comme équivalents à leur médicament de référence et leur interchangeabilité varie selon les provinces. L'interchangeabilité d'un médicament désigne la capacité d'un pharmacien à remplacer un médicament par un autre sans l'intervention

du prescripteur.² Les études cliniques à répartition aléatoire ont démontré une efficacité et une innocuité des insulines biosimilaires comparables à celles de leur insuline de référence chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 (Tableau 2).⁶⁻¹⁴

Les résultats cliniques ont été mesurés en termes de variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à la valeur initiale. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux médicaments. Les analyses de sous-groupes ont également démontré un contrôle glycémique et une innocuité comparables lors du passage d'une insuline de référence à une insuline biologique.⁶⁻¹⁴ Le risque d'hypoglycémie, d'immunogénicité et d'autres effets indésirables des biosimilaires était comparable à celui des insulines de référence. L'exposition à un médicament biologique est associée à un risque théorique de réaction du système immunitaire et de développement d'anticorps susceptibles de diminuer l'efficacité du médicament. En réalité, la présence d'anticorps n'a aucune incidence clinique réelle; elle est toutefois toujours importante à noter et nécessite une surveillance. Des études qui démontrent l'absence de différences cliniquement significatives anticipées sur le plan de l'immunogénicité sont nécessaires. Santé Canada impose également aux fabricants d'élaborer un « plan de gestion des risques » comprenant des paramètres stricts de pharmacovigilance en vue de la surveillance post-approbation d'un biosimilaire. Lors d'un examen systématique de l'insuline biosimilaire par rapport aux insulines de référence, tous les médicaments étudiés ont été associés à une proportion similaire de patients développant des anticorps dans les groupes qui recevaient des biosimilaires et les groupes qui recevaient les médicaments de référence.^{15,16}

Considérations cliniques et lignes directrices pratiques

Les monographies des biosimilaires mentionnent des indications similaires à celles de leurs insulines de référence, ce que confirment les études cliniques précitées (Tableau 2). Les données sur des sous-populations particulières, notamment les femmes enceintes et les enfants, sont toutefois insuffisantes.³ Les insulines biosimilaires ont démontré une innocuité comparable dans les pompes à insuline,¹⁷ mais à l'heure actuelle, seul Admelog® (Sanofi, Bridgewater, New Jersey) est disponible en format de flacon adapté aux pompes au Canada. L'utilisation de Trurapi® (Sanofi, Bridgewater, New Jersey) n'est pas encore indiquée pour usage avec les pompes.

La faible différence de structure de la molécule biosimilaire suscite des préoccupations théoriques

Étude	Type d'étude	Caractéristiques des patients	Taille de l'échantillon	Critère d'évaluation principal	Résultats principaux
ELEMENT 1 ⁶	Étude prospective, ouverte menée, en groupes parallèles	Patients atteints de diabète de type 1 avec HbA1C < 11 %, traités par insuline basale en bolus	N=267 Lantus® N=268 Basaglar®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	Basaglar® n'était pas inférieur à Lantus® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 24
ELEMENT 2 ⁷	Étude en double insu, à répartition aléatoire	Patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais été traités par insuline, ou déjà traités par Lantus® et par ≥ 2 ADO, avec taux d'HbA1c < 11 %	N=380 Lantus® N=376 Basaglar®		
SORELLA 1 ⁸	Étude ouverte à répartition aléatoire, menée en groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N=253 Admelog® N=254 Humalog®	Réduction des taux d'HbA1C à la semaine 26	Admelog® n'était pas inférieur à Humalog® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 26
SORELLA 2 ⁹	Étude multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et à 2 groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N= 253 Admelog® N= 252 Humalog®		
GEMELLI 1 ¹⁰	Étude ouverte à répartition aléatoire, menée en groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N=296 NovoRapid® N=301 Trurapi®	Réduction des taux d'HbA1C à la semaine 26	Trurapi® n'était pas inférieur à NovoRapid® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 26
INSTRIDE 1 ¹¹	Étude multi-centrique, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 avec utilisation concomitante d'insuline lispro	N=278 Lantus® N=280 Semglee®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	Semglee® n'était pas inférieur à Lantus® en termes de réduction des taux d'HbA1C à la semaine 24
INSTRIDE 2 ¹²	Étude multi-centrique, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline lispro	N=283 Lantus® N=277 Semglee®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	

Tableau 2 : Études évaluant l'innocuité et l'efficacité.

quant à l'innocuité et à l'immunogénicité. Malgré des études favorables démontrant une efficacité et une innocuité comparables, les médecins et les patients peuvent éprouver une certaine hésitation à passer à un biosimilaire. L'incertitude liée au fait que les biosimilaires sont des molécules non identiques limite leur utilisation à grande échelle.¹⁸ En conséquence, une sensibilisation accrue des patients et des fournisseurs de soins de santé vis-à-vis des insulines biosimilaires peut permettre de lutter contre les idées fausses, d'accroître le niveau de confort des prescripteurs et d'aider les patients à prendre des décisions thérapeutiques.¹⁹

Diabète Canada appuie l'utilisation des insulines biosimilaires comme première option de traitement pour les patients n'ayant jamais reçu d'insuline s'il existe un avantage financier. Toutefois, cet organisme ne recommande pas de politiques de transition obligatoires élaborées au niveau gouvernemental. Le passage à une insuline biosimilaire devrait être une décision partagée entre le patient et son fournisseur de soins de santé.³ Diabète Canada recommande de soutenir les patients dont le contrôle glycémique risque d'être plus instable en raison d'un changement d'insuline. La littérature montre que la modification d'un plan de traitement efficace peut perturber les patients et avoir des répercussions psychologiques. Les études cliniques ont démontré que l'effet nocebo (lorsque les attentes négatives du patient à l'égard d'un traitement entraînent un effet plus préjudiciable de ce traitement que celui qu'il aurait autrement) peut influencer sur la façon dont le patient perçoit un médicament et ses résultats. Les patients peuvent associer des symptômes non spécifiques au nouveau médicament, qui pourrait alors être perçu comme inefficace et mener à des taux plus élevés d'abandon du traitement.¹⁹ Avant de passer à une insuline biosimilaire, il est donc important que les prescripteurs discutent du passage avec le patient, et qu'ils lui offrent soutien et conseils permettant une transition positive.

Un changement d'insuline requiert une surveillance attentive de la glycémie. En théorie, le dosage et le titrage de l'insuline sont les mêmes lors de l'instauration ou du passage à une insuline biosimilaire. Tout effet indésirable lié à une insuline biosimilaire doit être signalé dans le cadre de la pharmacovigilance.

L'utilisation du dispositif d'injection doit être examinée avant de faire passer un patient à un biosimilaire (par exemple, stylos préremplis par rapport à des cartouches d'insuline). Les dispositifs d'injection des insulines biosimilaires sont disponibles dans le format du fabricant au lieu de celui de son insuline de référence. Les patients peuvent avoir une préférence

quant au type de dispositif utilisé, ce qui peut influencer sur leur niveau de confort lorsqu'ils l'utilisent.

En outre, la probabilité d'erreurs de prescription et de délivrance est plus élevée lorsque la disponibilité des différentes versions d'une insuline est accrue. Il est important de prescrire des produits de marque afin d'éviter la substitution automatique ou la confusion de la part des pharmaciens.²⁰

Résumé

Les insulines biosimilaires sont similaires, mais non identiques à leur insuline de référence et ne sont pas nécessairement interchangeables. Les études évaluant leur innocuité et leur efficacité ont démontré qu'elles sont comparables à l'insuline de référence et que leurs schémas posologiques sont identiques. Les biosimilaires ont facilité l'accès des patients aux traitements biologiques et sont plus abordables. De nombreux payeurs provinciaux ont élaboré des politiques sur les biosimilaires afin d'accroître l'utilisation des insulines biosimilaires et de réduire les coûts des soins de santé. Le passage involontaire à un biosimilaire peut avoir des répercussions sur la façon dont le patient perçoit son contrôle glycémique. Par conséquent, la sensibilisation aux biosimilaires et les conversations efficaces à leur sujet sont indispensables pour répondre aux besoins individuels des patients.

Divulgations financières

L'auteure n'a aucun intérêt financier à divulguer.

Correspondance

Dre Sarah Monsonogo

Courriel : sarah.monsonogo@lmc.ca

Références

1. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014 Oct;127(10 Suppl):S25-38.
2. Fact Sheet: Biosimilar Biologic Drugs. Health Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-eng.php.
3. Diabetes, Biologic Drugs, and Biosimilar Insulins: A Position Statement. Diabetes Canada, 2020.
4. Keon, J. "Op-ed: The case for an Ontario biosimilar switching policy." Biosimilars Canada, November 2021. <https://biosimilarscanada.ca/news/news-releases>.
5. Joshi SR, et al. Biosimilars and interchangeable biosimilars: facts every prescriber, payor, and patient should know. *Insulins perspective. Expert Opin Biol Th.* 2022:1-12.
6. Blevins, TC, 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):726-733.
7. Rosenstock J, 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):734-741.
 8. Garg SK, et al. Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 1 diabetes also using insulin glargine—SORELLA 1 study. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9):516-526.
 9. Derwahl, K-M, et al. Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 2 diabetes, also using insulin glargine: SORELLA 2 study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(1): 49-58.
 10. Garg, S K, et al. Efficacy and safety of insulin aspart biosimilar SAR341402 versus originator insulin aspart in people with diabetes treated for 26 weeks with multiple daily injections in combination with insulin glargine: a randomized open-label trial (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(2):85-95.
 11. Blevins, TC, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8): 1944-1950.
 12. Blevins, TC, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1): 129-135.
 13. Shah, V N, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of insulin aspart biosimilar SAR341402 compared with originator insulin aspart in adults with diabetes (GEMELLI 1): a subgroup analysis by prior type of mealtime insulin. *Diabetes Ther.* 2021;12.2:557-568.
 14. Blevins TC, Barve A, Raiter Y, Aubonnet P, Athalye S, Sun B, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Mar;22(3):365-372.
 15. Tieu C, Lucas EJ, DePaola M, Rosman L, Alexander GC. Efficacy and safety of biosimilar insulins compared to their reference products: A systematic review. 2018. *PLoS ONE* 13(4):e0195012
 16. Yang, L-J, et al. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):1-11.
 17. Thrasher J, et al. *Diabetes technol Ther.* 2020;22(9): 666-673.
 18. Wilsdon T, et al. Biosimilars: a global roadmap for policy sustainability. Charles River Associates. 2022.
 19. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther.* 2017 Oct 14;4(2):209-18.
 20. Morris Dd. Biosimilar insulins: an in-depth guide. *J Diabetes Nurse.* 2022;26(1):1-9.