Biosimilaires – statu quo et quo vadis?

Diana Frey, Dieter Frei, Kurt Pfister
PFC Pharma Focus AG, Volketswil

Quintessence

- Les biosimilaires sont des produits dérivés de substances fabriquées par biotechnologie et qui peuvent, contrairement aux génériques synthétiques, présenter des différences importantes par rapport au médicament de référence.
- Il en résulte un certain risque de différences en matière d'efficacité et de profil de sécurité par rapport au produit de référence. Quoique plus simples qu'avec les originaux, les exigences de Swissmedic pour l'enregistrement de ces produits restent relativement complexes dans la mesure où il faut démontrer à l'aide d'essais comparatifs avec les préparations originales que le biosimilaire présente une efficacité thérapeutique et un profil de sécurité similaires.
- Une fois commercialisés, ces produits sont également soumis à une obligation d'accompagnement par un programme de pharmacovigilance extensif. Les questions de l'extrapolation d'une indication de référence à d'autres indications, de la substitution automatique de l'original par un biosimilaire, de la nomenclature – et donc de la traçabilité des biosimilaires – font encore l'objet de vives discussions.
- Avec l'augmentation du nombre de demandes d'enregistrement, voire l'arrivée sur le marché des biosimilaires, la mise en place d'une réglementation dans ce domaine devient une tâche prioritaire pour les autorités de contrôle des médicaments suisse et internationaux.

Summary

Biosimilars – status quo and quo vadis?

- *Biosimilars are follow-on proteins of biotechnology-derived original substances. However, in contrast to generic chemical drugs they may differ substantially from the originator product.*
- *They thus carry the risk of different efficacy and safety profiles compared with the reference substance. Swissmedic requirements for approval of biosimilars, although less stringent than for the reference product, are more complex since biosimilars must undergo comparability studies on clinical efficacy and safety to prove their similarity to the originator product.*
- *Even after approval, biosimilars must be monitored for safety by comprehensive pharmacovigilance programmes. Extrapolation from a reference indication to new indications, automatic replaceability of the originator product, and a nomenclature ensuring traceability of biosimilars are still keenly debated.*
- *In the face of the fast-growing number of applications for marketing authorisation of biosimilars and their introduction on the market, regulation of these problems is a priority concern of the Swiss and international authorities.*

Contexte

La fin de la période de protection par brevet de toute une série de médicaments biologiques a permis ces dernières années en Europe l'enregistrement et parfois déjà la commercialisation de médicaments dits biosimilaires (tab. 1). La demande d'enregistrement du premier biosimilaire en Suisse a reçu un préavis favorable de la part de Swissmedic en juin 2008. Pourquoi a-t-il donc fallu attendre plusieurs années après l'échéance des brevets pour voir l'enregistrement des premiers biosimilaires? Comment le marché des médicaments biologiques va-t-il changer, notamment sur le plan des prix?

Les biosimilaires, des génériques fabriqués par biotechnologie?

Les génériques *synthétiques* bénéficient d'une procédure d'enregistrement simplifiée ne nécessitant que la preuve de l'équivalence de la biodisponibilité par rapport au médicament original. Il s'agit de petites molécules simples, dont l'identité structurelle avec l'original et la pureté peuvent être déterminées de manière indubitable. La bioéquivalence permet d'être pratiquement certain que l'efficacité et le profil de sécurité de la copie sont identiques à ceux de l'original [1–4].

Les médicaments *biologiques* sont au contraire des molécules gigantesques, possédant une structure protéique tridimensionnelle extrêmement complexe et dont la forme finale est souvent obtenue par des processus post-translationnels passant par plusieurs étapes. Ils sont fabriqués sur des cultures de cellules. On utilise souvent comme cellules hôtes des cellules tumorales CHO (Chinese Hamster Ovary), dans lesquelles on transfère le gène du médicament biologique à produire. Le transfert du gène et la fabrication d'une cellule hôte stable constituent à eux seuls un défi considérable. La cellule hôte réagit de manière très sensible aux moindres changements dans l'environnement de la culture, ce qui peut avoir des répercussions sur la production et la structure des protéines. Le produit doit ensuite être purifié à partir d'un mélange de protéines cellulaires, d'ADN, d'ARN et d'autres substances cellulaires, en suivant un procédé de purification à plusieurs étapes, sans altérer ni détruire la structure complexe de la protéine à produire. Il faut ensuite souvent ajouter des agents stabilisateurs au moment de l'étape finale de la fabrication du produit qui sera alors stockable et prêt

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 91 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

Tableau 1. Situation de l'enregistrement des biosimilaires en Europe et en Suisse (état au mois de juin 2008).

Principe actif (DCI = Dénomination commune internationale)	Nom commercial	Fabriquant	Situation de l'enregistrement
Europe			
Somatotropine	Omnitrope	Sandoz	enregistré
Somatotropine	Valtropin	Biopartners	enregistré
Epoétine alpha*	Binocrit	Sandoz	enregistré
Epoétine alpha*	Epoetin alfa	Hexal	enregistré
Epoétine alpha*	Abseamed	Medice	enregistré
Epoétine zeta**	Silapo	Stada	enregistré
Epoétine zeta**	Relacrit	Hospira	enregistré
Filgrastime***	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	préavis favorable
Filgrastime***	Ratiograstim	Ratiopharm	préavis favorable
Filgrastime***	Biograstim	CT Arzneimittel	préavis favorable
Filgrastime***	Tevagrastim	Teva	préavis favorable
Suisse			
Filgrastime***	Filgrastim-Mepha	Mepha	préavis favorable

Les *, ** et *** désignent des produits respectivement identiques.

à l'emploi, si ce n'est qu'il restera encore à tester les conditions de conservation spéciales [1, 3–5]. En raison de cette énorme complexité des molécules et des procédés de fabrication, les fabricants de biosimilaires ont souvent de grandes difficultés ou sont même confrontés à l'impossibilité de produire des molécules réellement identiques à la substance originale. Ce qui s'ajoute encore à la difficulté, c'est que le procédé de fabrication de l'original ne doit pas être obligatoirement dévoilé. Dans la fabrication des biosimilaires, on peut par conséquent dire que «*le produit, c'est le procédé!*». C'est pour toutes ces raisons que les copies des biopharmaceutiques ne sont pas appelées biogénériques, mais *biosimilaires* [2, 4].

Quels sont les risques inhérents aux biosimilaires et quelles peuvent en être les conséquences dans l'optique de la procédure d'enregistrement?

De petites variabilités et impuretés susceptibles de déclencher des réactions immunitaires sont les principaux facteurs de risque pour l'apparition chez les biosimilaires de différences d'efficacité et de profil de sécurité. D'une part, la formation d'anticorps contre le produit peut conduire à une perte d'efficacité de ce dernier et, d'autre part, des anticorps peuvent déclencher des réactions allergiques ou modifier des processus endogènes vitaux.

Les méthodes analytiques actuellement disponibles ne sont pas assez sensibles pour déceler les risques évoqués ci-dessus [3, 5].

Une procédure d'enregistrement simplifiée des biosimilaires sur la base d'une comparaison de la bioéquivalence à l'image des génériques classiques n'est par conséquent pas possible. En publiant récemment des instructions spéciales concernant les biosimilaires, en référence à l'art. 12, al. 5 de l'OASMéd, Swissmedic a tracé le cadre général [6]. Ces instructions sont pour l'essentiel fondées sur les directives de l'autorité de contrôle des médicaments européenne EMEA [7].

On peut solliciter une demande d'enregistrement simplifié, lorsqu'un biosimilaire présente **une similitude suffisante** avec un médicament de référence déjà approuvé en Suisse. Il se cache derrière cette exigence, qui semble a priori extrêmement simple, des études comparatives extensives sur la qualité pharmaceutique, ainsi que l'expérimentation préclinique et clinique («Comparability Exercise»). Ces tests analytiques, chimiques et pharmaceutiques pour l'établissement de la preuve de la similitude ne souffrent aucun compromis.

Les discussions sur les directives pour l'enregistrement des biosimilaires ont rapidement montré que les différents biologiques qui pointaient à l'horizon à l'époque (somatotropine, érythropoïétine, GCSF et insuline) ne pourraient pas être couverts par une seule réglementation générale. Des **directives spéciales** ont donc été édictées et ajoutées sous forme d'annexes consacrées aux différents biologiques.

Pour l'**insuline**, il faut des essais in vitro sur la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 pour prouver la similitude des profils d'efficacité. On peut donc laisser tomber les études précliniques in vivo, qui manquent de sensibilité. D'autre part, seules des essais de toxicologie simplifiés sont acceptés. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques se placent au centre de la démonstration de l'efficacité («modèle de clamp euglycémique hyperinsulinémique en double aveugle et en cross-over»). En cas de

résultats suffisamment convaincants, on peut renoncer à une étude d'efficacité clinique sur des patients. Des essais de sécurité pour la formation d'anticorps sur au moins 12 mois sont en revanche requis.

Pour l'**érythropoïétine,** l'accent principal est au contraire mis sur des études en double aveugle chez des patients avec insuffisance rénale chronique, les phases de titration et d'entretien devant toutes deux être examinées. Des études sur la formation d'anticorps sont également requises. Le nombre minimal de seulement 300 patients, qui figure dans les directives relatives à l'érythropoïétine et qui suffit pour répondre aux exigences de sécurité en vue de l'enregistrement, donne lieu à pas mal de critiques de la part des fabricants des médicaments originaux.

Un programme de pharmacovigilance est demandé pour tous les biosimilaires. L'objectif est d'assurer que toutes les informations relatives à la sécurité post-enregistrement dans le cadre de l'utilisation quotidienne par les patients soient documentées le plus tôt possible.

Il y a tout de même quelques simplifications dans la procédure d'enregistrement des biosimilaires. Il suffit par exemple, en règle générale, d'établir la similitude thérapeutique dans une indication pour obtenir l'enregistrement d'autres indications de l'original, à condition que la forme galénique, la dose et le mode d'administration soient identiques à celles du médicament de référence. Les petits écarts n'empêchent pas l'enregistrement, pour autant qu'ils soient suffisamment motivés ou qu'ils aient fait l'objet de tests de passage de l'une à l'autre préparation [5, 8].

La procédure d'enregistrement des biosimilaires est soumise à une dynamique particulière. De nouvelles directives sont élaborées pour les biologiques dont le brevet est tombé et d'anciennes directives sont adaptées au fur et à mesure que l'expérience pratique le justifie. On discute à l'heure actuelle de nouvelles recommandations pour l'interféron alpha et les héparines de bas poids moléculaire (www.emea.europa.eu) et les directives existantes pour l'enregistrement des biosimilaires de l'érythropoïétine sont en cours de révision.

Aspects concernant la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché

Les différences potentielles en termes de structure et de pureté des biosimilaires par rapport à l'original ne permettent pas aux fabricants de biosimilaires de profiter de l'expérience acquise au cours des années avec le produit de référence, surtout dans le domaine de la sécurité des médicaments. C'est plus particulièrement en raison de l'immunogénicité et de la présence potentielle de différences cliniquement significatives entre les produits que l'enregistrement des biosimilaires est soumis aujourd'hui à une série de conditions de surveillance de la sécurité des médicaments.

Il faut ainsi, comme pour les originaux, fournir durant les cinq premières années qui suivent la mise sur le marché des *données périodiques réactualisées sur la sécurité*, sous la forme de PSUR (Periodic Safety Update Reports) [8].

Tous les biopharmaceutiques, aussi bien les nouveaux produits originaux en cours d'enregistrement que les biosimilaires, doivent être accompagnés de programmes de surveillance une fois qu'ils ont été approuvés. Des immenses banques de données de patients sont générées, puis font l'objet d'analyses approfondies dans le cadre d'études d'observation prospectives et rétrospectives ou d'essais de pharmaco-épidémiologie [9, 10].

L'importance de ce type de programmes de pharmacovigilance post-marketing a été démontrée par l'expérience faite avec les époétines: une petite modification de la formulation d'un produit qui avait jusque-là fait ses preuves durant de nombreuses années a induit une augmentation de l'incidence de la PRCA (antibody-mediated pure red cell aplasia) après administration sous-cutanée chez des patients avec insuffisance rénale chronique [2, 4, 5]. L'application sous-cutanée d'Eprex® a depuis été provisoirement classée par les autorités de contrôle européennes et suisses comme contre-indication chez les patients avec insuffisance rénale chronique.

L'extrapolation des indications cliniques représente un aspect particulier de la sécurité des médicaments. Un biosimilaire de l'époétine peut ainsi être enregistré chez les patients oncologiques sur la seule base d'essais avec des sujets en insuffisance rénale chronique, sans qu'il n'ait jamais été utilisé chez un patient cancéreux. Le site d'action est le même dans les deux domaines d'indication, mais les doses utilisées sont bien plus élevées chez les patients oncologiques, mais avec, il est vrai, des durées de traitement plus courtes. Les différences subtiles entre le biosimilaire et l'original n'apparaissent parfois qu'à fortes doses, raison pour laquelle les autorités de contrôle établissent des règles particulières pour les programmes de pharmacovigilance en cas d'extrapolations à d'autres indications [2, 5].

La *traçabilité («traceability»)* du biosimilaire est un élément fondamental de la surveillance de la sécurité des médicaments. La traçabilité n'est cependant assurée que si les biosimilaires peuvent être parfaitement identifiés et différenciés clairement les uns par rapport aux autres. A l'heure actuelle, l'EMEA accorde au principe actif du biosimilaire la même dénomination commune internationale (DCI = INN International Non-proprietary Name) qu'à la substance de référence, à moins qu'une DCI propre n'ait été demandée. Ceci peut prêter à confusion, comme le montre l'exemple de Binocrit (Sandoz) et Silapo (Stada);

il s'agit de deux produits aux DCI différentes (époétine alpha ou époétine zeta), même s'ils sont comparés au même médicament de référence (époétine alpha de J&J). C'est la raison pour laquelle on discute actuellement à l'OMS pour savoir si la DCI ne devrait pas servir d'identifiant [2–4]. L'unification de la nomenclature au niveau mondial revêt une importance primordiale.

En plus de *noms d'enregistrement différents* des biosimilaires et de la substance de référence, le *nom du produit* (nom commercial) peut permettre l'identification claire des biosimilaires. Ratiopharm, resp. Mepha jouent un rôle de pionniers dans la mesure où les noms commerciaux de leurs copies contiennent toujours la dénomination commune internationale combinée avec le nom du fabricant (par ex. Filgrastim-Mepha). D'autres firmes pharmaceutiques utilisent des noms inventés, qui ne permettent pas de déduction simple quant à la nature du biosimilaire.

Une dénomination claire est un élément clé pour la traçabilité et constitue donc une condition essentielle pour la collecte des données sur la sécurité.

Un autre aspect important de la sécurité des médicaments est celui de la substitution des produits de référence par les biosimilaires. Comme un biosimilaire peut ne pas avoir une efficacité et un profil d'effets indésirables parfaitement identiques à ceux de la substance de référence, une substitution de l'original peut poser dans la pratique des problèmes d'efficacité et de tolérance. Les biosimilaires doivent donc, avant tout dans l'optique de la sécurité des patients, être d'abord compris comme des médicaments indépendants et ne doivent pas être utilisés comme substitution automatique de l'original. De nombreux pays européens n'admettent dès lors pas la substitution automatique des médicaments biologiques. Il est urgent que des directives uniformes soient adoptées à propos de cette problématique [2–4].

Les biosimilaires au prix des génériques?

Si les programmes de développement et les procédures d'enregistrement sont en partie plus simples avec les biosimilaires qu'avec les génériques synthétiques, les coûts de fabrication induits par la complexité de leur fabrication sont tout de même supérieurs aux coûts de ces derniers. Le fabricant s'expose de plus à un risque non négligeable d'événements indésirables après la commercialisation de son produit, pouvant, le cas échéant, même le contraindre au retrait pur et simple du marché. Le fabricant de génériques synthétiques peut au contraire s'appuyer sur une expérience longue de plusieurs années d'utilisation des produits originaux.

Le marché est certes intéressant pour les fabricants de génériques – les coûts de développement et les risques liés aux biosimilaires ne permettent cependant pas des réductions de prix aussi massives qu'avec les génériques synthétiques. Les expériences avec les biosimilaires déjà commercialisés montrent qu'on peut s'attendre à des réductions de prix de l'ordre de 20–25% par rapport aux originaux. La dynamique du marché est difficile à évaluer, mais on peut espérer de nouvelles économies dans la mesure où les prix des originaux vont également être soumis à une plus forte pression de la part de la concurrence [1, 2].

Correspondance:
Dr Diana P. Frey
PFC Pharma Focus AG
Chriesbaumstrasse 2
CH-8604 Volketswil
diana.frey@pfc.ch

Références

1 Kleist P, Mollet A, Pfister K, Bühler FR. Biosimilars – die kommende Arzneimittelgeneration? Schweiz. Ärztezeitung. 2006;87:27/28:1271–3.
2 Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3):411–9. Review.
3 Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or cause for concern? J Pharm Pharmaceut Sci. 2007;10(3):405–10. Review.
4 Nowicki M. Basic facts about biosimilars. Kidney Blood Press Res. 2007;30(5):267–72. Review.
5 Fachseminar Biosimilars und Patientensicherheit. 4. April 2008, Kongresszentrum Kursaal/Allegro, Kornhausstrasse 3, 3000 Bern 25
6 Verordnung vom 22. Juni 2006 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) / 812.212.23, Art. 12, Abs. 5.
7 EMEA Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04: 30. October 2005.
8 Swissmedic: Anleitung für die Zulassung ähnlicher biologischer Arzneimittel (Biosimilars). ZL101_00_002d_AL/sbe/ku/15.02.08.
9 Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the „next generation". Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 4): iv31–iv36.
10 Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol Dial Transplant 2006;21 (Suppl 5):v9–v12.