



Les Biosimilaires ne sont pas des génériques

J. Beney, V. von Gunten, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

En 2007, les médicaments biologiques comptaient pour environ 10% des chiffres de vente de médicaments en Suisse selon les chiffres d'Interpharma. Aujourd'hui, plus de 100 médicaments (anticorps monoclonaux, dornase-alpha (Pulmozyme®), érythropoïétine (EPO), facteur de croissance granulocytaire humain (G-CSF), facteurs de coagulation, fibrinolytiques, hormone de croissance, insulines, interférons, vaccins) sont fabriqués par génie génétique. Les brevets déposés pour la fabrication de certaines de ces molécules étant arrivés (ou en passe d'arriver) à échéance, ce domaine entre dans une nouvelle ère : celle des biosimilaires. **Les biosimilaires sont définis comme des médicaments biologiques qui présentent une similarité suffisante avec un médicament biologique autorisé (préparation de référence) et qui se réfère à la documentation de ce dernier.** [1] Les autorités d'enregistrement européennes (EMA - septembre 2008) et suisses (Swissmedic - décembre 2008) ont octroyé l'autorisation de mise sur le marché des premiers biosimilaires commercialisés en Suisse (G-CSF).

Une structure tridimensionnelle complexe

Alors que la synthèse chimique permet la fabrication de molécules « simples », l'intérêt de la biotechnologie réside dans la capacité supérieure des cellules à fabriquer des molécules complexes comme, par exemple, les protéines humaines. Les protéines thérapeutiques ont des structures tridimensionnelles d'une haute complexité (voir figure 1 et première partie du tableau 1a). Seule la configuration précise de ces structures permet une interaction suffisante avec les récepteurs et donc, en définitive, leur effet biologique. Une faible hausse de température peut, par exemple, faire passer la protéine dans un autre état tridimensionnel, ce qui peut conduire à une perte de fonction biologique et une augmentation de l'immunogénicité. [2]

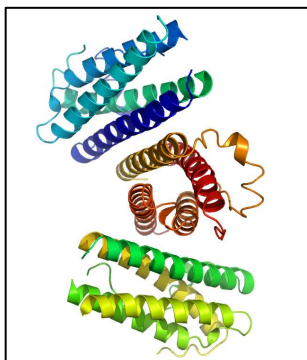


Figure 1: Structure du G-CSF

Un processus de fabrication déterminant

La fabrication des biopharmaceutiques s'effectue essentiellement dans des micro-organismes (en premier lieu E. coli) ou des cellules de mammifères. Le processus de fabrication se fait en plusieurs étapes dont les paramètres doivent être validés et maîtrisés : culture et multiplication des cellules, extraction, séparation, purification et contrôle. Un léger changement du processus de fabrication ou de la formulation peut modifier complètement le produit final. Une étude comparant 11 EPO produites en Corée, Argentine, Chine et Inde (mais non enregistrées auprès de la FDA, l'EMA ou Swissmedic) a montré des différences substantielles de bioactivité déterminée par bio-essai (de 71% à 226%). [3] De même, des changements de formulation peuvent également altérer la sécurité de la molécule. La suppression de l'albumine humaine dans la formulation d'Eporex® (érythropoïétine alpha) et d'autres modifications du processus ont coïncidé avec l'augmentation de PRCA (antibody-mediated pure red cell aplasia). [4]

Des données d'enregistrement similaires

On comprend dès lors pourquoi des études cliniques sont nécessaires pour démontrer l'équivalence entre le biosimilaire et la préparation de référence dans les conditions thérapeutiques. Swissmedic applique les lignes directrices de l'EMA qui définissent les exigences générales, sur le plan de la qualité ainsi que des études cliniques, elles exigent des données d'enregistrement similaires à celles de la préparation de référence (voir tableau 1b). [1] Les exigences diffèrent en fonction de la protéine concernée (EPO, G-CSF, etc.) ; elles sont définies dans des annexes spécifiques (voir par exemple www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf pour le G-CSF).

Environ un quart des médicaments biologiques de référence commercialisés entre 1995 et 2007 ont fait l'objet d'alertes (Dear Doctor Letters, ou black box warnings) quant à leur sécurité d'emploi. [5] Les biosimilaires n'échappent pas à ce risque et Swissmedic exige un plan de pharmacovigilance ciblée sur chaque produit. Pour ce faire, la simple mention de la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule (filgrastim par exemple) ne suffit pas : il est donc essentiel que les notifications d'effets indésirables précisent le nom de marque du produit concerné (ou DCI accompagnée du nom du fabricant) voire même du numéro de lot.

Biosimilaires disponibles en suisse

A l'heure actuelle, deux biosimilaires du filgrastim (G-CSF) sont commercialisés en Suisse.

Préparation de référence : Neupogen®
Biosimilaires : 1. Filgrastim Mepha®
2. Tevagrastim®

Leur prix public est environ 20 à 25% meilleur marché que celui de la préparation de référence. Au niveau européen, d'autres biosimilaires d'érythropoïétine et de somatotropine sont également enregistrés. Cette année encore, Sandoz devrait mettre sur le marché suisse un biosimilaire d'EPO.

Pas de substitution automatique

Les biosimilaires ne sont pas des « génériques high tech ». Tant que nous ne disposons pas de données suffisantes, la prescription d'un biosimilaire doit être assimilée à celle d'une nouvelle molécule. Etant donné les incertitudes liées aux nouveaux produits, une substitution automatique, similaire à celle en place pour les génériques, n'est pas envisageable pour l'instant.

Propriétés	Médicament chimique	Biopharmaceutique
Fabrication	Synthèse chimique	Besoin d'une lignée cellulaire spécifique
Poids moléculaire	Bas (50-500 daltons)	Elevé (>1'000 -300'000 daltons)
Structure	Simple, caractérisation complète	Complexe, caractérisation incomplète
Liaison	Stable entre les différents atomes	Molécule présentant des liaisons stables et instables
Stabilité à température ambiante	Généralement bonne	Souvent problématique
Administration	Orale ou parentérale	Parentérale

Tableau 1 a: Médicaments chimiques vs biologiques

	Générique	Biosimilaire
Durée de développement	Env. 3 ans	Env. 6 à 9 ans
Etudes exigées pour l'autorisation de mise sur le marché	Etude de bioéquivalence	Phase I (pharmacocinétique, pharmacodynamie, bioéquivalence) Phase III (essais cliniques) Pharmacovigilance

Tableau 1 b: Médicaments génériques vs biosimilaires

Références

- [1] www.swissmedic.ch/instructions-relatives-a-l-autorisation-de-medicaments-biosimilaires, (dernier accès, le 16.08.2009)
- [2] Möll F. Série thématique Biotechnologie : les biopharmaceutiques et les biosimilaires. Transport, stockage, préparation et utilisation, PharmaJournal 2008 ; 19 5-8.
- [3] Schellekens H. [Biosimilar epoetins: how similar are they?](http://www.biosimilar-epoetins.com), Eur J Hosp Pharm. 2004; 3: 8-12.
- [4] Bennett CL et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1403-8. [PubMed](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- [5] Giezen TJ et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA. 2008 Oct 22;300(16):1887-96. [PubMed](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

Personne de contact

Dr Johnny Beney

johnny.beney@ichv.ch