

Les biosimilaires

SIMILAIRES À QUOI ET DIFFÉRENTS DE QUOI ?

En 1978, le premier médicament biologique commercialisé, issu du génie génétique, fut l'insuline recombinante. Depuis lors, les biomédicaments ont bouleversé la thérapeutique de maladies graves comme le diabète, certains cancers, les troubles de la croissance et les maladies inflammatoires chroniques, dont les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).



Les biothérapies ont révolutionné leur prise en charge il y a 20 ans avec l'arrivée des anti-TNF alpha, puis de leurs biosimilaires en 2015. Ces derniers sont souvent méconnus des malades ou suscitent de nombreuses interrogations. En juin 2020, Irène Pico, patiente-experte et membre du Comité de rédaction de l'AFP^{ric}, contribuait à la formation "Explique-moi les biosimilaires" destinée aux malades et à leurs proches, organisée par Marion Mathieu de *Tous Chercheurs* et l'afa Crohn RCH. Elle fait le point aujourd'hui pour nos lecteurs.

Qu'appelle-t-on biosimilaire ?

Étymologiquement, un biosimilaire est "bio-" car biologique = issu du vivant et "-similaire" car "cliniquement équivalent, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM (autorisation de mise sur le marché) et dont le brevet est tombé dans le domaine public".⁽¹⁾

À expiration du brevet déposé 20 ans plus tôt par le laboratoire pharmaceutique, soit une dizaine d'années après sa commercialisation, d'autres laboratoires peuvent produire des **copies du médicament original, dit "de référence" ou "princeps"**, copies appelées génériques pour les médicaments synthétiques, et biosimilaires pour les biomédicaments. Néanmoins, contrairement à un générique, un biosimilaire est très proche du premier biomédicament à avoir été commercialisé, sans lui être parfaitement identique.

Pourquoi similaire et pas identique ?

Parce que, comme sa molécule d'origine, le biosimilaire est une grosse protéine complexe fabriquée par une cellule génétiquement modifiée pour devenir une "cellule-usine". La variabilité naturelle de cet organisme vivant et la complexité du processus de fabrication font que les médicaments biologiques ne peuvent pas être reproduits exactement à l'identique. C'est également valable pour les médicaments biologiques d'origine, pour lesquels la même variabilité inter-lots est observée.

Alors un biosimilaire, ce n'est pas le générique d'un biomédicament ?

Comme un générique, un biosimilaire possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique que le médicament princeps.

Mais pour autant, un biosimilaire n'est pas un générique. D'ailleurs, le Code de la Santé Publique (CSP) précise justement qu'il ne peut pas « être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première et aux procédés de fabrication » :

- dans un médicament générique, le principe actif est l'exacte reproduction d'une petite molécule chimique (< 50 atomes) tandis qu'un biosimilaire est une copie différant de manière infime d'une grosse molécule complexe (> 3 000 atomes),
- la production d'un générique par extraction ou synthèse chimique est facile et rapide, se comptant en jours, tandis que la production d'un biomédicament par des cellules vivantes se fait par biotechnologie dans des bioréacteurs selon un processus coûteux et long de plusieurs semaines.

C'est pourquoi la procédure d'obtention d'autorisation de mise sur le marché est beaucoup plus lourde pour un biosimilaire que pour un générique :

- pour un **générique**, la demande d'AMM contient les données permettant d'évaluer et de garantir sa qualité, son efficacité et sa sécurité d'emploi (dossier bibliographique) ainsi qu'une étude de **bioéquivalence** qui consiste à comparer chez des volontaires sains les concentrations obtenues *in vivo* après administration de la molécule princeps et de son générique. Le principe actif ayant déjà fait l'objet d'études précliniques et cliniques lors de la demande d'AMM du médicament de référence, elles ne sont pas exigées.

(1) Les médicaments biosimilaires, Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

LES BIOSIMILAIRES ACTUELLEMENT DISPONIBLES

Le premier biosimilaire commercialisé en 2006 en Europe était une hormone de croissance. Actuellement en France, 15 molécules princeps ont donné lieu à 64 biosimilaires, dans des domaines aussi variés que la cancérologie, l'hématologie, l'hormonologie, la gastro-entérologie et la rhumatologie.

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, 4 biomédicaments princeps sont aujourd'hui biosimilarisés :

→ trois anti-TNF alpha :

- Rémicade® (**infliximab**) a été le premier concerné avec Remsima® et Inflectra® en 2015, suivi de Flixabi® en 2017,
- Enbrel® (**étanercept**) : Benepali® commercialisé en 2016 et Erelzi® en 2017,
- Humira® (**adalimumab**) : Amgevita® et Imraldi® en 2018, suivis en 2019 de Hyrimoz®, Hulio® et Idacio®,

→ ainsi que l'anti-lymphocytes B, MabThera® (**rituximab**) : Truxima® en 2017 et Rixathon® en 2018.

→ pour les **biosimilaires**, comme pour les médicaments biologiques de référence, les demandes d'AMM sont soumises à une procédure d'examen centralisée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le laboratoire devra fournir des données documentant la qualité pharmaceutique (propriétés physico-chimiques et activité biologique) et une sécurité et une efficacité comparables à celles du médicament de référence. En outre, selon le CSP, un médicament biosimilaire nécessite que soient produites des données résultant de nouvelles études précliniques (toxicologiques) et cliniques de phases 1 et 3 (pharmacologie, tolérance, sécurité d'emploi et efficacité). Des tests de comparabilité sont réalisés afin de montrer qu'il y a **équivalence clinique**, et pas seulement bioéquivalence, entre le biosimilaire et le médicament de référence, ce qui permet au biosimilaire d'obtenir une AMM pour une indication considérée comme représentative. Ultérieurement et dans certaines conditions, une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence pourra être envisagée.

Pour quelles raisons mon rhumatologue me propose-t-il un biosimilaire ?

Il vous le propose car c'est une spécialité en laquelle il a toute confiance, puisque le biomédicament de référence est commercialisé depuis longtemps et que la sécurité et l'efficacité du biosimilaire ont été testées dans le cadre d'études cliniques. Il sait qu'il aura la même efficacité et pas d'effets secondaires supplémentaires.

Votre rhumatologue peut vous proposer un biosimilaire d'emblée si c'est votre premier médicament biologique, ou bien si votre biomédicament actuel ne vous convient plus et qu'il envisage de vous en prescrire un différent, qui existe sous forme de biosimilaire.

Il peut également vous proposer de passer du biomédicament princeps au biosimilaire quand votre maladie est stabilisée, ou bien si la forme pharmaceutique de votre biomédicament actuel ne vous convient pas : c'est le **"switch" ou interchangeabilité**. L'interchangeabilité est un acte médical, dont seul le prescripteur a l'initiative, qui se réalise dans le cadre d'une décision médicale partagée avec le patient, tandis que la substitution d'un médicament original par un générique, ou d'un générique par un autre, est réalisée par le pharmacien (voir l'encadré sur la position de l'AFP^{re} page 20).

Un biosimilaire est environ 20 % moins cher que le biomédicament de référence, dont le coût s'élève en moyenne à 10 000 € par an pour l'Assurance maladie ! Aussi, quand vous choisissez en toute confiance de prendre un biosimilaire dans le cadre d'une discussion avec votre rhumatologue, vous réduisez le coût de votre traitement pour la collectivité. Il s'agit d'une démarche citoyenne qui contribue à pérenniser la prise en charge à 100 % des médicaments innovants déjà commercialisés et de ceux qui vont l'être, et de faciliter l'élargissement de l'offre thérapeutique. L'augmentation du nombre de biomédicaments disponibles permet de prévenir les ruptures de stock pour un même principe actif, en cas d'incident de production par exemple. Enfin, la commercialisation d'un biosimilaire stimule la concurrence entre biomédicaments, dont les prix baissent mécaniquement. Ceci permet au plus grand nombre de bénéficier de médicaments sûrs et très efficaces mais chers pour la société.

Quelles sont les conditions de prescription, de renouvellement et de suivi d'un biosimilaire ?

Seul le médecin autorisé à prescrire le biomédicament de référence peut prescrire son biosimilaire, après avoir informé le patient et obtenu son adhésion s'il s'agit d'un "switch". La prescription s'effectue en DCI (dénomination commune internationale) ET en nom de marque (ex. : adalimumab Imraldi®). Le dosage, la forme pharmaceutique, la voie et la fréquence d'administration sont inchangés par rapport au médicament de référence. Néanmoins, le stylo destiné aux injections sous-cutanées n'est pas le même d'un biosimilaire à un autre et peut être plus ou moins bien accepté par le malade. N'hésitez pas à demander que ce stylo vous soit présenté avant de passer au biosimilaire !

La prescription et le renouvellement sont soumis aux règles des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière, comme tous les médicaments biologiques. Depuis juillet 2019, l'étanercept et l'adalimumab (princeps et biosimilaires) doivent être initialement prescrits par un rhumatologue hospitalier mais peuvent ensuite être renouvelés en ville.

Le bilan initial, le suivi et la surveillance (pharmacovigilance, traçabilité...) sont aussi rigoureux que pour le biomédicament de référence. ►

Substitution d'un biomédicament de référence par un biosimilaire : la position de l'AFP^{ric}

La compréhension des traitements et des soins par le malade, sa participation aux décisions médicales qui le concernent et le respect de ses choix sont des éléments clés qui renforcent la confiance envers son médecin. Lorsque la relation avec le soignant est de bonne qualité, elle permet au malade de poser toutes ses questions, d'exprimer ses craintes et ses difficultés face aux contraintes liées aux traitements (fréquence, mode d'administration, mode de conservation, etc.).

Dans une maladie chronique comme la polyarthrite rhumatoïde, un des enjeux de la participation du malade à la décision médicale est l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, qui va se traduire notamment par une meilleure observance du traitement et un risque moindre de survenue d'un événement indésirable évitable.⁽¹⁾

À titre individuel, pour chaque malade, une meilleure observance est la garantie d'une qualité de vie optimale : moins de poussées, moins de douleurs, moins de handicap...



L'AFP^{ric} défend le fait que l'instauration de tout traitement, au-delà même des biosimilaires, fasse l'objet d'une décision partagée entre le malade et son médecin et que le rhumatologue, avec l'accord du patient, soit le seul à pouvoir substituer un biomédicament princeps par un biosimilaire.

D'après une enquête menée par l'AFP^{ric} en 2018⁽²⁾, de nombreux malades éprouvent des craintes vis-à-vis des biosimilaires (en termes d'effets indésirables, d'efficacité, de fiabilité...) et préfèrent recevoir des informations sur ces traitements de la part de leur rhumatologue plutôt que du pharmacien. La substitution par le pharmacien risquerait d'aboutir à une perte de confiance du malade pour son traitement et donc à une moins bonne observance.

L'AFP^{ric} n'est pas sans connaître les enjeux du déploiement des biosimilaires au niveau de la santé publique : faciliter l'accès aux soins, augmenter le nombre de biomédicaments disponibles, prévenir les ruptures de stocks..., mais aussi du point de vue économique : stimuler la concurrence et induire une baisse des prix des médicaments biologiques, tout en garantissant la sécurité et la qualité des traitements.

Les économies importantes pour l'Assurance maladie sont souvent mises en avant, mais personne ne parle des coûts qui peuvent être engendrés par une mauvaise observance : indemnisation des arrêts de travail, compensation du handicap (aides techniques, services d'aide à domicile, transports sanitaires...), davantage de soins médicaux liés aux complications de la maladie, d'hospitalisations, d'interventions chirurgicales, etc. Ces coûts doivent être pris en compte également, même s'ils sont plus difficiles à évaluer.

De son côté, la Société Française de Rhumatologie, dans un communiqué de presse du 28 octobre 2019, exprimait son opposition à ce que la décision de substitution soit déléguée au pharmacien.⁽³⁾

(1) Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la "Décision médicale partagée" - Haute Autorité de Santé - Octobre 2013

(2) Enquête menée en 2018 par l'AFP^{ric} auprès de ses membres (1 353 répondants) sur la perception de l'information sur les biosimilaires

(3) Communiqué de la Société Française de Rhumatologie sur la substitution d'une biothérapie originale par un biosimilaire, 28/10/2019