

Médicaments biologiques : quels enjeux ?

J. Beney, A.-V. Luyet, V. Jordan-von Gunten, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Alors que les ventes de médicaments biologiques ne représentaient que 15 millions de CHF par année en Suisse au début des années 90, elles se sont élevées à 1 milliard de CHF en 2016 soit 19% de l'ensemble du marché (US\$ 210 milliards sur 1000 au niveau mondial).

Les médicaments biologiques sont des protéines ou des polysaccharides, comme les hormones, les facteurs de coagulation, les facteurs de croissance cellulaire, les anticorps monoclonaux, les immuno-modulateurs et certains vaccins. Leurs structures tridimensionnelles sont bien plus grosses et plus complexes que celle des médicaments classiques fabriqués par synthèse chimique, ce qui ne leur permet pas d'être absorbés par voie orale. Ils doivent donc être administrés par voie parentérale.

En fonction des conditions de fabrication, les molécules peuvent prendre une structure tridimensionnelle différente pour une même chaîne d'acides aminés. Cette structure détermine l'activité pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'immunogénicité du produit.

Après l'expiration du brevet du médicament biologique de référence, les fabricants peuvent commercialiser des biosimilaires. Swissmedic les définit ainsi : « Un biosimilaire est un médicament biologique qui présente une similarité suffisante avec un médicament biologique autorisé (préparation de référence) et dont la documentation se réfère à celle de la préparation de référence ».

À cause de la variabilité naturelle des micro-organismes utilisés et du processus de fabrication (propriété de chaque fabricant), des différences mineures peuvent survenir entre un biosimilaire et le médicament de référence. Néanmoins, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, le biosimilaire doit faire l'objet d'études prouvant sa similarité au médicament biologique de référence en trois étapes :

- qualité (études de comparabilité physico-chimique et biologique)
- propriétés non cliniques (études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparatives)
- propriétés cliniques (études cliniques sur l'efficacité, la tolérance et la sécurité).

Une certaine variabilité est aussi permise entre les différents lots de la préparation de référence. Une préparation de référence peut donc également avoir subi des modifications depuis sa mise sur le marché.

Les premiers biosimilaires ont été enregistrés en Suisse il y a 10 ans. Il s'agissait de biosimilaires du Neupogen® (filgrastim). Cependant l'impact économique des premiers biosimilaires a été limité notamment par la commercialisation de versions améliorées des produits conduisant à une prolongation de la durée du brevet. Cela a été le cas par exemple avec la pégylation du filgrastim (pegfilgrastim – Neulasta®).

L'arrivée récente sur le marché des biosimilaires d'anticorps monoclonaux (Tab. 1) est une opportunité d'économie et d'accès à des traitements coûteux dans certains pays.

Le chiffre d'affaire mondial en 2013 était de 11 milliards d'USD pour l'adalimumab (Humira®), 8.8mia pour l'étanercept (Embrex®), 8.4mia pour l'infliximab (Remicade®), 7.5mia pour le rituximab (Mabthera®), 6.7 mia pour le bevacizumab (Avastin®) et 6.6 mia pour le trastuzumab (Herceptin®). En Suisse, le prix d'un biosimilaire est au minimum 25% inférieur à celui de l'original.

Si sur le plan économique, les enjeux des biosimilaires rappellent ceux des génériques, la problématique de l'interchangeabilité* est cependant plus complexe pour les biosimilaires. C'est pour cette raison que les biosimilaires font l'objet d'études cliniques de phase III. Les autorités d'enregistrement définissent dans quelles circonstances les résultats d'une étude clinique réalisée dans une indication particulière peuvent être extrapolés à une autre indication. Enfin, comme tous les médicaments biologiques, les biosimilaires comportent un risque d'immunogénicité, celui-ci est influencé par la structure de la molécule, ce qui implique la mise en place d'un système de pharmacovigilance particulier.

Plus de 10 ans après l'introduction des premiers biosimilaires, l'expérience est maintenant importante et les processus d'enregistrement sont mieux définis. Les extrapolations d'indications ne sont pas automatiques mais se fondent sur des arguments scientifiques. Des études de switch* sont publiées, c'est le cas, par exemple, pour le switch de l'infliximab dont les résultats sont probants tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance.

Classe	Molécules dont un biosimilaire a été approuvé en Europe	Année de l'enregistrement par l'EMA du premier biosimilaire
Polysaccharides	enoxaprine	2016
Facteurs de croissance	epoetin alfa filgrastim	2007 2008
Hormones	folitropin alfa insuline glargine insuline lispro somatotropine teriparatide	2013 2017 2017 2006 2017
Protéines de fusion	etanercept	2016
Anticorps monoclonaux	adalimumab infliximab rituximab trastuzumab bevacizumab	2017 2016 2017 2017 2018

Tab.1 : biosimilaires enregistrés par l'European Medicines Agency (état 12 mai 2018)

Au contraire des génériques dont la substitution automatique* est autorisée, le switch* ou l'interchangeabilité* des médicaments biologiques est une affaire d'équipe et les différents partenaires (patients, prescripteurs, pharmaciens et payeurs) doivent être impliqués. Lors du passage d'un médicament de référence à un biosimilaire chez un patient déjà au bénéfice d'un traitement, les modalités restent à définir de cas en cas. En revanche, lors de l'instauration d'un nouveau traitement, suffisamment de preuves sont réunies à ce jour pour prescrire avec sécurité un biosimilaire.

Messages clés

- Les biosimilaires ne sont pas des génériques. Ce sont des médicaments biologiques similaires à un autre médicament biologique déjà autorisé.
- Ils sont autorisés sur la base d'études cliniques.
- Ils sont utilisés de manière sûre dans la pratique clinique depuis 2006.
- Les normes des bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fabrication des médicaments biosimilaires de la même manière qu'à celle de tous les autres médicaments biologiques.
- Les biosimilaires sont une alternative moins onéreuse aux médicaments biologiques existants qui ont perdu leurs droits d'exclusivité.

* Définitions : [1]

Interchangeabilité : Pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre, censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur. (Ex : utiliser indifféremment Remicade® ou Inflectra® ou un autre biosimilaire d'infliximab).

Substitution : Pratique consistant à délivrer un médicament à la place d'un autre équivalent et interchangeable, au niveau de la pharmacie, sans consulter le prescripteur. (Ex : utiliser indifféremment Beloc® ZOK ou MétozéroK®)

Switch : Décision du médecin traitant d'échanger/de « switcher » un médicament contre un autre médicament avec le même objectif thérapeutique pour des patients en cours de traitement. (ex : passer de Remicade® à Inflectra®).

Références

- 1) Commission européenne, [Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires](#), 2013
- 2) Commission européenne, [Que dois-je savoir sur les biosimilaires ? Information pour les patients](#), 2017
- 3) Swissmedic : [questions et réponses relatives à l'autorisation de médicaments biologiques similaires \(produits biosimilaires\)](#), consulté le 15.05.2018

Personnes de contact

Dr Johnny Beney, PD
Anne-Valérie Luyet

johnny.beney@hopitalvs.ch
anne-valerie.luyet@hopitalvs.ch