



Les anti-TNF biosimilaires dans les rhumatismes inflammatoires

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les informations contenues dans cette fiche, et notamment les informations réglementaires, sont adaptées à la situation française.

Quelques définitions

Qu'est-ce qu'un médicament biologique ?

- Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une **source biologique** (protéines, cellules, organisme vivant ou dérivé de ceux-ci), à la différence des chimiothérapies qui sont obtenues par synthèse chimique.
- Il existe plusieurs catégories de médicaments biologiques :
 - les vaccins
 - les protéines thérapeutiques (facteurs de croissance, hormones, cytokines, protéines de fusion, facteurs plasmatiques, enzymes...)
 - les anticorps monoclonaux.

Qu'est-ce qu'un générique ?

- Le médicament générique est un traitement chimique qui a la même forme pharmaceutique, la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Seules des études de bioéquivalence pharmacocinétique (essai clinique de phase 1) et un dossier de qualité sont requis pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), sans étude d'équivalence d'efficacité clinique. C'est une « copie conforme » du produit original, sa fabrication étant réalisée par **synthèse chimique** selon des procédures standardisées et reproductibles.

Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

- Un biosimilaire est un médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence, déjà autorisé en Europe et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Un médicament biosimilaire a la même forme pharmaceutique, le même dosage et le même schéma d'administration que le médicament de référence. Il est développé par **rétro-ingénierie**. En Europe, ils partagent également la même **Dénomination Commune Internationale (DCI)** ⁽¹⁾.
- Le développement clinique d'un médicament biosimilaire repose sur la démonstration de son équivalence au produit de référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, notamment clinique. Des études chez l'animal et chez l'homme démontrant notamment la **bioéquivalence** au plan pharmacocinétique et surtout son équivalence en termes d'efficacité clinique et de tolérance au médicament biologique de référence sont nécessaires. Le biosimilaire doit donc d'abord démontrer une similarité structurale, fonctionnelle et préclinique, pour ensuite passer à des

essais cliniques de phase I et III qui permettront de démontrer la bioéquivalence et l'absence de différences cliniques significatives avec sa référence. L'étude de phase III sera menée dans au moins une des indications du biomédicament original.

- Ceci doit permettre de démontrer que les bénéfices et les risques sont équivalents à ceux du médicament biologique de référence.

Quelles différences entre un biosimilaire et un générique ?

- Les données requises pour le développement et la commercialisation des biosimilaires et des génériques ne sont pas les mêmes, car, à l'inverse d'un générique, un biosimilaire ne peut pas être une « copie » parfaite, compte tenu de son procédé de synthèse.
- En effet, les médicaments biologiques ont un certain degré de variabilité, même entre les différents lots d'un même produit, à cause de la variabilité inhérente des systèmes d'expression et des processus de fabrication. **On peut ainsi considérer, en se basant uniquement sur le critère de variabilité, que les médicaments de référence d'aujourd'hui sont déjà des biosimilaires d'eux-mêmes (2, 3). On compte par exemple plus de 50 modifications du processus de fabrication du Rémicade® depuis sa mise sur le marché (4).**
- Pour ces mêmes raisons, un biosimilaire et son produit biologique de référence ne peuvent pas être entièrement identiques. On peut trouver ainsi, même si la séquence d'acides aminés est la même, des différences au niveau des modifications post-traductionnelles (notamment de glycosylation), de l'activité biologique ou de l'immunogénicité.
- Pour développer un biosimilaire, des **marges d'équivalence** ont donc été définies, représentant la plus grande différence d'efficacité n'impactant pas la pratique clinique. Ces différences correspondent à celles qui sont acceptées entre deux lots du médicament de référence. **La marge de variabilité du biosimilaire se situe donc dans la marge de variabilité du produit de référence (5).**

Extrapolation des indications

- Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament de référence pourra être envisagée. Plusieurs biosimilaires ont par exemple été testés dans l'indication « polyarthrite rhumatoïde », et ont ensuite obtenu une extrapolation de leurs données d'efficacité et de tolérance aux autres indications de la plupart des anti-TNF : la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, les maladies inflammatoires du tube digestif...
- Les indications extrapolées sans essai clinique de phase III sont par la suite étudiées dans le cadre du plan de gestion des risques, au même titre que l'immunogénicité.

Qu'est-ce que la substitution ?

- La substitution est un changement de médicament à l'initiative du **pharmacien** pour un médicament équivalent et interchangeable sans l'avis a priori du prescripteur. La substitution est actuellement en vigueur pour les génériques, mais pas pour les biosimilaires.

Qu'est-ce que l'interchangeabilité ?

- L'interchangeabilité est un **acte médical** qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre médicament figurant sur la liste des médicaments biosimilaires ⁽¹⁾.
Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement. Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Les trois conditions suivantes doivent être respectées :
 - informer le patient et recueillir son accord
 - assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement
 - assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient).

Quelles sont les recommandations des sociétés savantes, dans le domaine de la Rhumatologie ?

- L'EULAR recommande de prendre en considération les aspects économiques lors de la prescription d'un traitement biologique, et exprime une préférence pour les traitements les moins onéreux si leur efficacité clinique et leur tolérance sont comparables aux autres ⁽⁶⁾.
- La SFR et le CRI n'ont pas, à ce jour, proposé d'authentiques recommandations, mais ont communiqué leur position sur le sujet ⁽⁷⁾. Pour ces 2 sociétés savantes, les biosimilaires constituent une réelle opportunité pour la rhumatologie, une occasion unique pour les rhumatologues d'apparaître comme des interlocuteurs responsables auprès des autorités de santé, et la possibilité pour l'ensemble de la communauté rhumatologique de mettre en œuvre des études observationnelles et des registres permettant d'évaluer en population réelle la tolérance de ces traitements et de valider en pratique quotidienne la biosimilarité et l'interchangeabilité des molécules.
- Des recommandations ont aussi été publiées sur le site de la HAS ⁽⁸⁾. Il y est mentionné que le renforcement de la mise en concurrence des traitements de fond biologiques et de leurs biosimilaires est une opportunité pour générer des économies tout en garantissant un accès à des traitements de qualité à de nombreux patients.

En pratique

Quand puis-je faire un relai par un biosimilaire (interchangeabilité) ?

- Ce relai peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement, de préférence quand la pathologie est stable et contrôlée. Il doit respecter les règles habituelles de bonne prescription que sont :
 - l'information du patient ;
 - la surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
 - la traçabilité du médicament prescrit, dans le dossier médical du patient.
- On rappellera que cette décision doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Il semble donc opportun d'effectuer un relai en cas de situation clinique stable. Les données de la littérature suggèrent d'ailleurs un risque plus important d'arrêt du traitement lorsque le passage à un biosimilaire est effectué chez un patient non en rémission ⁽⁹⁾.
On rappellera aussi que cette prescription doit se faire sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception.

Comment expliquer ce qu'est un biosimilaire à mon patient ?

- Cette fiche est là pour vous aider à aborder ce sujet à votre patient. Vous pouvez aussi utiliser les fiches patients et autres documents rédigés par des associations de patients (AFP^{ric}, ANDAR...).

Puis-je faire un relai par un biosimilaire en médecine libérale ?

- Depuis l'été 2019, les conditions de prescription et de délivrance des anti-TNF ont été modifiées par l'ANSM⁽¹⁰⁾. Désormais, bien que l'initiation d'un traitement par ces spécialités demeure réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée, il n'apparaît plus nécessaire que le traitement soit réévalué au moins annuellement en milieu hospitalier par ce même spécialiste. A cette occasion un relai par un biosimilaire pourrait s'envisager.
- Il existe toutefois un flou sur la possibilité de modifier la prescription pour un médicament biosimilaire. Dans l'état actuel des choses, cette modification semble tolérée, sous réserve du respect des 3 conditions précitées.

Existe-t-il un intéressement financier à titre individuel à un relai par un biosimilaire ?

- Sur cette question, la législation est en continuelle évolution. Il n'existe aucun intéressement financier pour le prescripteur à un relai par un biosimilaire que ce soit en médecine libérale ou en médecine hospitalière.

Que dois-je écrire sur l'ordonnance pour l'obtention d'un biosimilaire ?

- Selon la réglementation, la prescription d'un médicament biologique s'effectue en dénomination commune et en nom de marque.

Est-ce que le pharmacien peut faire un relai par un biosimilaire sans avis du rhumatologue ?

- Actuellement, en France, la substitution n'est pas autorisée.

Existe-t-il un risque d'immunisation ?

- Les biosimilaires, comme le produit biologique de référence, peuvent se compliquer d'une immunisation. La prévention du risque d'immunisation est traitée dans la fiche « Conduite à tenir en cas d'association médicamenteuse ».
Toutefois, dans le contexte des biosimilaires, la question est plus précisément : est-ce que le relai d'un produit de référence par un biosimilaire expose à un risque d'immunisation ?
- Les données de la littérature sont rassurantes, et ne montrent pas, à l'échelle collective, une augmentation du risque d'immunisation^(11, 12). Le profil antigénique identique entre les molécules doit permettre d'éviter le risque d'immunisation⁽¹³⁾.
- Toujours dans le même contexte, on peut aussi aller plus loin en se demandant si des relais itératifs exposent à un risque d'immunisation. Là encore, même si moins riche, la littérature médicale est rassurante avec des données sur plusieurs relais entre un produit de référence et un de ses biosimilaires^(14, 15). Les données sur des relais itératifs entre différents biosimilaires n'existent pas encore.

Si un patient résiste ou échappe à un anti-TNF, est-ce qu'il peut répondre à un biosimilaire de la même molécule ?

- Sous réserve d'une bonne optimisation préalable de l'anti-TNF, il n'y a pas de rationnel pour penser qu'un patient pourra répondre à un biosimilaire s'il résiste ou échappe déjà à l'anti-TNF original. Dans cette situation, le relai par un biosimilaire n'est pas encouragé.

Si un patient fait une réaction d'hypersensibilité sévère à un anti-TNF original, peut-on prescrire un anti-TNF biosimilaire ?

- Non.

Listes des médicaments biosimilaires ciblant le TNF ⁽¹⁾

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA ®	<ul style="list-style-type: none"> - AMGEVITA® - HALIMATOZ® - HULIO® - HYRIMOZ® - HEFIYA® - IDACIO® - IMRALDI® - SOLYMBIC®
Etanercept	ENBREL®	<ul style="list-style-type: none"> - BENEPALI® - ERELZI®
Infliximab	REMICADE®	<ul style="list-style-type: none"> - FLIXABI® - INFLECTRA® - REMSIMA® - ZESSLY®

Références

1. ANSM. Les Médicaments Biosimilaires. [https://wwwansmsantefr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://wwwansmsantefr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
2. Kay J. A 'wind of change' to biosimilars: The NOR-SWITCH trial and its extension. *J Intern Med.* 2019;285(6):693-5.
3. Scherlinger M. Les biosimilaires en rhumatologie : de la prescription à l'acceptation. *Médecine humaine et pathologie.* 2018. dumas-02285201. <https://dumasccsdcnrsfr/dumas-02285201>
4. Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829-34.
5. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(2):187-97.
6. Kay J, Schoels MM, Dorner T et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:165-74.
7. Schaevebeke T, Pham T, Richez C, Wendling D. Biosimilars: An opportunity. Position statement of the French Rheumatology Society (SFR) and Inflammatory Rheumatic Disease Club (CRI). *Joint Bone Spine.* 2018;85:399-402.
8. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2580906/fr/evaluation-medico-economique-des-traitements-de-fond-biologiques-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide
9. Glinborg B, Loft AG, Omerovic E et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:192-200.
10. ANSM. Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques. <https://wwwansmsantefr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie-Point-d-information>
11. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304-16.
12. Goll GL, Jorgensen KK, Sexton J et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med.* 2019;285:653-69.
13. Goncalves J, Santos M, Acurcio R et al. Antigenic response to CT-P13 and infliximab originator in inflammatory bowel disease patients shows similar epitope recognition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:507-22.
14. Sigurdardottir V, Svard A. Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months - a cohort study with historical controls. *Joint Bone Spine.* 2019;86:529-30.
15. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EQUALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:420-7.