

Biosimilaires de l'EPO Quels repères ?

Les autorités européennes ont émis des recommandations encadrant le développement des biosimilaires, molécules complexes dont la fabrication doit répondre à des exigences précises. Comme le rappelle le Pr Gilbert Deray, qui a participé à l'élaboration, par les Sociétés savantes, de propositions de recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'EPO, l'objectif principal reste la sécurité d'emploi.

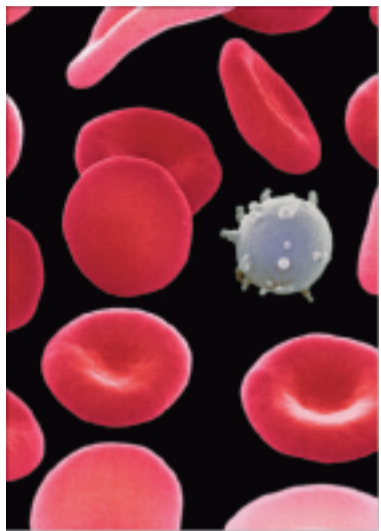
« L'AVENIR de la thérapeutique est dans les biotechnologies et l'essor des médicaments issus de ce domaine est ainsi inéluctable. L'histoire naissante des biosimilaires est beaucoup plus complexe que celle des génériques, où il suffit de montrer une équivalence pharmacocinétique pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, à des prix défiant toute concurrence », explique le Pr Gilbert Deray. À la différence du générique, le biosimilaire ne peut pas être identique au produit de référence car un médicament issu des biotechnologies est défini par son procédé de production, qui ne peut être strictement identique. Ce sont par ailleurs des agents de structure plus complexe, de plus grande taille pour lesquelles la moindre modification peut entraîner des différences d'activité. Par exemple, une modification de la glycosylation de l'EPO a un impact sur sa demi-vie.

Un compromis. Les autorités européennes ont ainsi dû trouver un compromis entre deux approches : demander le même développement pour le biosimilaire que pour le produit de référence, ce qui aurait coûté trop cher et ne rien demander, ce qui aurait mis en jeu leur sécurité d'emploi. Tout l'enjeu est que le biosimilaire ait une efficacité et une sécurité d'emploi équivalentes à celles du produit de référence et que cette efficacité soit la même au cours du temps.

L'EMA a donc édicté des recommandations, qui précisent les conditions de fabrication et les exigences cliniques que le demandeur doit respecter pour établir la comparabilité du biosimilaire. Les époétines biosimilaires devront ainsi être évaluées dans deux études cliniques randomisées en double aveugle *versus* produit de référence, l'une réalisée chez des patients ne recevant pas de traitement stimulant l'érythropoïèse, l'autre chez des patients déjà traités par un tel agent. Les sociétés savantes considèrent que le biosimilaire est équivalent au produit de référence si, à la fin de l'étude, les concentrations d'hémoglobine diffèrent de moins de 1 g/dl et les doses utilisées de moins de 10 %.

L'EMA précise les conditions d'enregistrement des biosimilaires : mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que la référence; même forme pharmaceutique; bioéquivalence avec la référence démontrée par des études précliniques et cliniques; démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité indication par indication, mais un domaine d'études suffit (ce qui est démontré en néphrologie est admis en cancérologie et inversement); dossier complet et pas d'inscription au répertoire des génériques.

« Il ne s'agit que d'un compromis, car la démonstration d'équivalence



Les avantages financiers sont à mettre en balance avec les risques potentiels

ne porte que sur un "batch" (ou lot), précise le Pr Deray. Il va donc falloir garantir un niveau d'efficacité reproductible, ce qui n'est pas si simple en pratique et qui souligne l'importance de la qualité de la firme fabriquant le biosimilaire en question. La firme doit avoir l'habitude de fabriquer des biomédicaments, avec des processus bien établis. On sait par exemple que l'instabilité de la partie protéique de la molécule expose au risque d'érythroblastopénie. On connaît aussi l'importance jouée par le vecteur. »

Une fois mis sur le marché, la traçabilité de ces agents doit être parfaite. Cela implique bien sûr qu'aucune prescription ne soit effectuée en DCI et que les biosimilaires soient identifiés par un nom de spécialité. « J'estime que le prescripteur doit savoir quelle firme l'a développé et je pense que durant une période de transition de quelques années permettant d'obtenir suffisamment de données de pharmacovigilance, aucune substitution ne soit possible. En cas d'effet indésirable, il est essentiel que l'on puisse retracer l'histoire de traitement d'un patient ayant, par exemple, reçu 2 ou 3 biosimilaires sur plusieurs années.

La constitution d'une sérothèque relève de cette même démarche de sécurité, car l'immunogénicité des produits issus des biotechnologies est bien établie et fortement influencée par la complexité des procédés de fabrication. »

La Société de néphrologie et francophone de dialyse pourraient contribuer à l'élaboration d'un cahier des charges pour les plans de gestion des risques des biosimilaires : marquage et traçabilité obligatoires avec constitution d'une sérothèque; dépistage de l'immunogénicité; signalement obligatoire et exhaustif de tout effet secondaire, même minime; mise en place d'études de phase IV, qui, outre la surveillance de l'innocuité du produit, pourraient permettre d'évaluer son efficacité dans des études en double aveugle *versus* produit de référence.

« Les avantages financiers des biosimilaires, qui ont un caractère vital dans les pays en voie de développement, sont à mettre en balance avec les risques potentiels découlant d'une variabilité de leur efficacité et de leurs effets secondaires. La bonne application des règles de pharmacovigilance est à cet égard essentielle », conclut le Pr Deray.

Dr ISABELLE HOPPENOT

*D'après un entretien avec le Pr Gilbert Deray, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Dialyse péritonéale chez les sujets âgés Une technique à promouvoir

La dialyse péritonéale présente de nombreux avantages chez les sujets âgés : moins de contraintes, absence d'anticoagulation, meilleure stabilité hémodynamique. Pour le Pr Jean-Philippe Ryckelynck*, cette approche qui n'a que peu de vraies contre-indications doit être plus souvent proposée.

LE REGISTRE REIN (Réseau épidémiologie, information, néphrologie) le montre bien : la prévalence de l'insuffisance rénale chronique augmente de 5 % par an et, en 2008, l'âge médian à l'initiation du traitement était de 70 ans. Soixante pour cent des patients incidents avaient plus de 65 ans et 37 % plus de 75 ans. C'est ainsi dans les tranches d'âge les plus élevées que l'on observe l'augmentation la plus importante du nombre absolu de patients entre 2004 et 2008 : + 19 % pour les 75-84 ans et + 113 % pour les plus de 85 ans.

La très grande majorité des patients sont traités par hémodialyse, les parts de la greffe préemptive et de la dialyse péritonéale comme premier traitement étant respectivement de 3 et de 12 %.

Stabilité hémodynamique. Or, comme le souligne le Pr Jean-Philippe Ryckelynck, le recours à la dialyse péritonéale devrait être plus fréquent chez les sujets âgés, pour lesquels elle constitue un mode de traitement particulièrement intéressant, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord sa facilité, la dialyse à domicile évitant les trajets répétés : se déplacer trois fois par semaine dans un centre de dialyse, avec des plages horaires parfois peu commodes, de type 18-23 heures par exemple, est très lourd et contraignant chez les sujets âgés. Second avantage : l'absence d'anticoagulation d'un circuit extracorporel, ce qui est particulièrement appréciable chez les sujets âgés.

Développement professionnel continu Le coup d'envoi est prévu en 2012

Le Dr Ortiz estime que le dispositif de développement professionnel continu (DPC) s'apparente à une « usine à gaz ». Seule certitude : l'association des sociétés et syndicats des néphrologues restera, pour la spécialité, l'organisme de référence.

SI LE CALENDRIER annoncé par Roselyne Bachelot est tenu, c'est à partir du 1^{er} janvier 2012 qu'entrera en vigueur le développement professionnel continu (DPC). « Sur le principe, ce n'est pas forcément une mauvaise chose que de réunir dans une même démarche la formation médicale continue (FMC) et l'évaluation des pratiques professionnelles. Mais le dispositif mis en place nous apparaît quand même très complexe. On a le sentiment d'être face à grande usine à gaz montée par des technocrates », explique le Dr Jean-Paul Ortiz, président du Syndicat des néphrologues libéraux.

Dans ses grandes lignes, l'architecture du dispositif de DPC est connue. Un conseil national (CNDPC) sera chargé de délivrer des avis (uniquement consultatifs) sur les grandes orientations du DPC. Ce conseil

Surtout, l'hémodynamique cardiaque est beaucoup plus stable qu'au cours d'une séance d'hémodialyse au cours de laquelle l'extraction hydrosodée plus rapide peut conduire à des troubles hémodynamiques avec parfois passage en arythmie complète par fibrillation auriculaire dans la population âgée. Sans oublier l'avantage financier procuré par l'aide éventuelle du conjoint, qui reçoit une indemnité de l'assurance-maladie de l'ordre de 300 euros par mois.

« En pratique, les deux seules vraies contre-indications à la dialyse péritonéale sont le syndrome dépressif et la dénutrition, avec un risque de syndrome de glissement chez ces patients âgés. Mais environ deux tiers à trois quarts des patients peuvent bénéficier de l'une ou l'autre technique de dialyse. Nous devons donc leur donner une information précise sur les techniques existantes, leurs avantages leurs inconvénients, ce qui n'est pas toujours fait », regrette le Pr Ryckelynck. « Nous devons être incitatifs mais bien sûr savoir entendre les arguments des patients. Pour certains, le centre de dialyse est le seul motif de sortie hebdomadaire. D'autres patients refusent absolument de « faire rentrer » la maladie à leur domicile et préfèrent de ce fait le centre d'hémodialyse. » Mais toutes les études le montrent : les patients bien informés choisissent autant la dialyse péritonéale que l'hémodialyse.

Il est ainsi évident que le recours à la dialyse péritonéale devrait être beaucoup plus large et ce d'autant que le nombre de sujets âgés diabétiques, qui sont instables sur le plan hémodynamique, ne cesse de croître.

La prise en charge en urgence, qui concerne de 30 à 40 % des patients, souvent parmi les plus âgés, ne constitue pas une contre-indication à la dialyse péritonéale. Cette dernière peut en effet être proposée de manière différée deux ou trois

semaines après la période aiguë chez environ un patient sur deux.

Un bilan minutieux. La dialyse péritonéale doit être mise en place dans un cadre rigoureux. L'un des aléas est l'infection péritonéale, dont l'incidence a toutefois nettement baissé depuis les débuts de la technique, passant de 1/3 mois initialement à 1/30 mois environ, selon les données du RDPLF**. Il s'agit le plus souvent d'une infection à germes Gram négatif, et il faut ainsi bien veiller à la qualité du transit. Les diététiciennes jouent à cet égard un rôle important.

Le bilan préopératoire avant l'implantation du cathéter est également crucial. Chez les sujets âgés, il faut en effet bien vérifier les orifices herniaires et réparer une éventuelle hernie dans le même temps opératoire. De même, il ne faut pas négliger de réaliser si besoin une simple ligature du canal péritonéo-vaginal en cas de reperméabilisation, la survenue d'une hydrocèle n'étant pas rare chez les hommes.

Un besoin de formation. Toutes ces données soulignent l'importance de la formation des médecins, généraliste et spécialistes. Les modalités de traitement de l'insuffisance rénale chronique avancée ne sont que peu ou pas abordées au cours des études médicales. « Y compris dans le cadre du DES de néphrologie, il serait souhaitable d'augmenter le temps d'enseignement dévolu à la dialyse péritonéale », insiste le Pr Jean-Philippe Ryckelynck. Un diplôme inter-universitaire de dialyse péritonéale devrait être accessible dès la rentrée prochaine à la faculté de médecine de Caen. Le dossier vient d'être déposé.

Dr I. H.

*D'après un entretien avec le Pr Jean-Philippe Ryckelynck, CHU de Caen.

** RDPLF : Registre de dialyse péritonéale de langue française créée en 1988 (www.rtplf.org)

nière régulière et sont entrés progressivement dans la logique de l'évaluation des pratiques. Mais à l'avenir, nul ne sait comment les choses vont se passer. Par exemple, dans le cadre de leur FMC, de nombreux néphrologues ont l'habitude de se rendre chaque année à un ou plusieurs congrès importants en France ou à l'étranger. Ces congrès resteront-ils validants avec le DPC ? Pour l'instant, on ne le sait pas », indique le Dr Ortiz.

Une chose est sûre en tout cas : l'organisme de référence pour les néphrologues sera toujours l'association des sociétés et syndicats de néphrologues (A2SN) créée en juin 2006 pour gérer l'EPP de la spécialité. « C'est cette structure, présidée par le Pr Maurice Laville (Lyon) qui représente la néphrologie au sein de la Fédération des spécialités médicales (FSM). Et c'est cette association qui restera l'interlocuteur principal des néphrologues pour la réalisation de leurs actions de DPC », précise le Dr Ortiz.

Dr ANTOINE DALAT

D'après un entretien avec le Dr Jean-Paul Ortiz, président du Syndicat des néphrologues libéraux.