

# **Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'Erythropoïétine (EPO)**

## **Propositions de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de**

## **Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique**

### **INTRODUCTION**

Nous proposons dans ce texte une mise à jour des propositions de la Société de Néphrologie, de la Société francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique publiées dans le revue de « Néphrologie & Thérapeutique » en 2006 <sup>(1)</sup>. A la différence du générique chimique qui est identique au produit de référence, un biosimilaire n'est pas –et ne peut pas- être identique au produit de référence car un médicament d'origine biologique ou issu des biotechnologies et de la technique de l'ADN recombinant est défini par son procédé de production, procédé qui ne peut être strictement identique d'un médicament à l'autre ; en outre les biosimilaires (et les agents biologiques en général) diffèrent des agents chimiques par leur taille et la complexité de leur structure. Il s'agit de protéines pouvant comporter des chaînes complémentaires de glycosylation, nécessaires ou non à leur activité mais qui peuvent différer selon le procédé de fabrication.

Ceci justifie les différences de réglementation et d'utilisation entre les génériques et les biosimilaires (tableau I).

Des recommandations européennes ont été établies pour l'enregistrement des biosimilaires ; la première <sup>(2)</sup> définit les exigences de qualité en termes de procédé de fabrication, méthodes analytiques, caractérisation physico-chimique, activité biologique, pureté ... La seconde <sup>(3)</sup> précise les études pré-cliniques (*in vitro* telle que la fixation aux récepteurs ... ; *in vivo* telles que pharmacodynamie, toxicologie, toxicocinétique ...) et cliniques (pharmacocinétique, pharmacodynamie, sécurité et efficacité, immunogénicité, pharmacovigilance et plan de gestion des risques ...) qui doivent être réalisées par le demandeur pour établir la comparabilité du biosimilaire au produit de référence. En plus de ces 2 recommandations générales, il existe actuellement 4 annexes qui précisent la conduite pour l'enregistrement des biosimilaires d'érythropoïétine <sup>(4)</sup>, de facteurs de croissance granulocytaire, d'hormone de croissance et d'insuline, actuellement disponibles.

Ainsi, la réglementation européenne précise les conditions d'enregistrement des biosimilaires et de leur utilisation avec comme objectif principal la sécurité.

## TABLEAU I

<u>Générique</u>	<u>Biosimilaire</u>
* Origine chimique	* Origine biologique
* Même composition qualitative et quantitative que la référence	* Mêmes propriétés physico-chimiques et biologiques que la référence
* Même forme pharmaceutique	* Même forme pharmaceutique
* Bioéquivalence avec la référence démontrée par étude de biodisponibilité	* Bioéquivalence avec la référence démontrée par études pré-cliniques et cliniques
* Pour toutes les indications	* En théorie, indication par indication, en termes de qualité, sécurité et efficacité ; mais modulation (cf. paragraphe extension d'indications)
* Dossier abrégé : dossier pharmaceutique – étude de biodisponibilité	* Dossier "complet" : pharmaceutique, pré-clinique, clinique
* Inscription au répertoire des génériques → substitution possible	* Pas d'inscription au répertoire des génériques → pas de substitution

### **CRITÈRES DE JUGEMENT PRINCIPAUX UTILISÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES D'ENREGISTREMENT**

Selon les recommandations de l'EMA, les époétines biosimilaires devront être testées dans au moins deux études cliniques d'efficacité randomisées en double-aveugle avec un produit de référence et effectuées de préférence chez des sujets insuffisants rénaux (le nombre de patients n'est pas précisé). Cependant, il est suggéré qu'au moins 300 patients soient observés pendant 12 mois dans le cadre de l'étude de tolérance en terme de l'immunogénicité éventuelle du produit biosimilaire concerné. Une étude effectuée chez des patients ne recevant pas de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (étude dite de titration) et une étude effectuée chez des patients déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (étude dite d'entretien). Ces études auront pour but de démontrer **l'équivalence** des deux produits, à la fois en terme d'efficacité sur la concentration

d'hémoglobine, le pourcentage de répondeurs (Hb cible entre 11 et 12 g/l) et en terme de posologie. Il est probable que la première étude sera effectuée chez des patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés qui recevront le produit par voie sous-cutanée, alors que la deuxième sera effectuée chez des patients hémodialysés qui recevront le produit par voie intraveineuse. L'EMA demande que ces études soient des études d'équivalence (et non pas des études de non-infériorité). Se pose donc la question de la marge acceptable pour considérer que deux produits sont équivalents.

*Les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique proposent que les marges d'équivalence ne dépassent pas 1 g/dl pour la concentration d'hémoglobine et 10 % pour la dose d'époétine.* Dans ces conditions, le produit biosimilaire sera considéré comme 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 diffèrent de moins de 10 %, entre les deux groupes.

## **BIOSIMILAIRES : IDENTIFICATION ET RCP**

Pour éviter toute confusion lors de la prescription d'un biosimilaire (première mise sous traitement ou substitution) et de façon à assurer une bonne traçabilité, il est impératif qu'aucune prescription ne soit effectuée en DCI (INN des Anglo-saxons). Il est donc fondamental que les biosimilaires soient identifiés par un nom de spécialité. La réglementation permet pour un générique ou un biosimilaire, soit un nom de spécialité, soit la DCI suivie du nom du fabricant comme c'est le cas actuellement pour 2 biosimilaires, l'époétin alfa Hexal® et le filgrastim Ratiopharm®. Cette dernière possibilité pourrait être source de confusion. *Les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique proposent que chaque biosimilaire soit désigné par un nom de spécialité, et que la DCI suivie du nom de l'industriel ne soit pas utilisée, voire interdite..*

Un biosimilaire n'étant pas strictement équivalent à la référence, *les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique souhaitent que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne clairement les données de sécurité et d'efficacité disponibles ainsi que les populations étudiées dans le but d'une information complète des prescripteurs* En cas de plusieurs indications reconnues, le RCP précisera également les données basées sur des extrapolations.

## **CAS PARTICULIER DES ENFANTS**

Les Sociétés de Néphrologie Pédiatrique, de Néphrologie et Francophone de Dialyse considèrent que si l'efficacité thérapeutique d'un produit biosimilaire à l'époétine a été démontrée chez l'adulte, il n'est pas nécessaire de répéter les études d'équivalence chez l'enfant. Par contre, il est nécessaire

d'effectuer des études chez l'enfant permettant de confirmer l'efficacité du produit biosimilaire et de préciser les doses permettant de corriger l'anémie chez des patients ne recevant pas de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse ou de maintenir un taux stable d'hémoglobine chez des patients recevant déjà un agent stimulant l'érythropoïèse. Ces essais devront également comporter une étude pharmacocinétique. Enfin, il sera nécessaire d'apprécier la tolérance du produit biosimilaire. Pour ces raisons, les études pédiatriques ne peuvent être envisagées qu'après la démonstration chez l'adulte de l'efficacité et de l'innocuité du produit biosimilaire par des études cliniques de phase III.

## **POSSIBILITÉ DE SUBSTITUTION D'UN PRODUIT NOVATEUR PAR UN BIOSIMILAIRE**

La substitution par un générique d'un médicament de référence peut être effectuée par un pharmacien dans le cadre du répertoire des génériques établi par l'AFSSAPS. Celui-ci mentionne pour un produit de référence l'ensemble des génériques constituant le groupe dans lequel la substitution peut être réalisée, sauf bien sûr si le prescripteur ou le patient s'y oppose.

Les biosimilaires n'étant pas assimilés à des génériques, ils ne sont pas inscrits au répertoire des génériques et ne peuvent donc pas être substitués par un pharmacien. En conséquence, la prescription d'un biosimilaire de l'époétine (prescription initiale ou changement à l'occasion d'un renouvellement) nécessite une nouvelle ordonnance rédigée par un médecin habilité. Cette mesure a pour but d'éviter tout changement « intempestif » de médicament, d'en faciliter la traçabilité et d'en assurer la surveillance en termes d'efficacité et de sécurité.

Une période de non-substitution de 2 à 3 ans après l'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire est actuellement débattue en Europe et aux Etats-Unis. *Les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique souhaitent que cette période de non-substitution soit actée par les autorités de tutelle.* Après ces deux à trois années d'observation, et sous réserve que les données de pharmacovigilance soient suffisantes, il pourrait être créé un « répertoire des biosimilaires » qui en permettrait la substitution par le pharmacien. Il sera alors de la seule responsabilité du médecin prescripteur de mentionner explicitement sur l'ordonnance, s'il le souhaite, que le produit de référence novateur prescrit soit ou non substituable par un pharmacien. Ces mesures s'appliquent indifféremment aux patients qui sont en phase de correction ou de traitement d'entretien de leur anémie par un agent stimulant l'érythropoïèse.

Pour ce qui concerne le choix des produits utilisés dans les établissements de santé (centre hospitalier public, clinique à but lucratif, établissement à but non lucratif), *les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique considèrent que le choix des produits de référence novateurs ou de leurs biosimilaires, relève directement (spécifiquement ?) de la compétence et de la responsabilité des comités locaux du médicament.* Dans ce cas, le choix du

produit de référence ou du biosimilaire doit être clairement mentionné dans le livret pharmaceutique de l'établissement, afin que la prescription médicale soit faite en parfaite connaissance de cause. Afin de faciliter la traçabilité des produits utilisés, il est demandé que le produit administré figure explicitement dans le dossier médical du patient. Il apparaît également souhaitable que chaque établissement de santé puisse néanmoins obtenir tous les produits de référence novateurs permettant de répondre à des besoins spécifiques de patients présentant ou ayant présenté des effets indésirables à certaines molécules.

## **TRACABILITÉ, ÉTIQUETAGE ET SUIVI POST-COMMERCIALISATION**

L'éventualité de survenue d'événements rares lors de l'utilisation de protéines recombinantes met en évidence la nécessité d'une bonne traçabilité de ces produits afin de limiter au maximum ce risque. En effet, lors de la survenue d'un événement rare, la traçabilité doit permettre de retrouver chez un individu l'exposition à une molécule déclenchante, et de retrouver l'ensemble des individus ayant été soumis au risque. Un historique des prescriptions doit être accessible pour tout patient traité par une EPO, recensant au minimum les spécialités utilisées et le mode d'administration (intraveineux ou sous-cutané). Il est souhaitable que la prescription des époétines biosimilaires soit soumise à cette obligation.

En attendant la mise en place des moyens pouvant faciliter ce suivi (dossier médical personnel ou dossier pharmaceutique), *les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique proposent la mise en place d'un dossier individuel de suivi des prescriptions mis à jour par le prescripteur, et/ou l'inscription du patient à un observatoire ou registre de suivi de son traitement.*

Dans tous les cas, un biosimilaire doit être clairement identifiable, afin de le distinguer de sa préparation de référence et des autres préparations ayant le même principe actif. Sa dénomination doit permettre de le différencier, interdisant ainsi une appellation générique.

Dans les structures où le médicament peut être déconditionné avant son utilisation, comme c'est le cas dans la plupart des unités de dialyse, la traçabilité devra être assurée au moment de l'injection. Une attention particulière devra être apportée à l'étiquetage, chaque unité commune de dispensation devant pouvoir permettre l'identification du produit, et du lot dispensé, sous la forme d'une étiquette auto-collante facilement détachable pouvant être collée sur le dossier du patient, ou enregistrée dans son dossier informatique.

## **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Il est important de déclarer de façon exhaustive les effets secondaires observés, aussi bien avec les époétines de référence qu'avec les produits biosimilaires. Il est indispensable de soutenir activement les efforts qui seront faits par les instances nationales pour promouvoir la déclaration systématique d'effets secondaires.

## **IMMUNOGÉNÉICITÉ ET SÉROTHÈQUE**

L'immunogénicité des produits issus de la biotechnologie est bien démontrée et fortement influencée par la complexité des procédés de fabrication. Cette immunogénicité potentielle est à la base même de la réflexion sur les risques potentiels des biosimilaires. Dans le domaine du traitement par érythropoïétine recombinante (rHuEPO), la survenue de cas d'érythroblastopénie induite par des anticorps neutralisants (PRCA) avec des produits de référence a souligné l'importance des modifications, même mineures, dans le processus de production. De fait, cette maladie immune induite, certes rare (26,9 cas par 100.000 patient traités par an au plus haut de l'incidence entre 1998 et 2003 pour l'époétine alpha) est la conséquence de changements mineurs apportés aux procédés d'élaboration de l'époétine alpha en Europe. De la littérature, il ressort une variabilité importante du temps de latence entre l'introduction du traitement par rHuEPO et la survenue de cet effet secondaire mais aussi la difficulté de déterminer quel produit en est le responsable du fait des multiples changements de traitements. Ces constatations révèlent l'importance de la mise en place d'un programme de pharmacovigilance post-marketing rigoureux passant par la constitution d'une sérothèque. De fait, chez les patients traités successivement par différentes époétines et développant des anticorps anti-EPO, il est utile de disposer d'un sérum prélevé lors des changements afin de déterminer quel produit en est responsable. Cette démarche de pharmacovigilance accrue devra être limitée au temps nécessaire pour acquérir suffisamment d'expérience avec ces produits bénéficiant de procédures d'enregistrement accélérées.

Un premier cas d'érythroblastopénie induite par des anticorps neutralisants (PRCA) a été rapporté après utilisation d'un biosimilaire d'époétine alpha, Wepox<sup>(5)</sup>. En absence d'information précise, rien n'indique à ce stade qu'il s'agisse d'un problème de qualité et que dans cette éventualité ce problème puisse être rencontré en Europe. La cause de l'immunisation reste à identifier. La publication de ce cas conforte les mesures réclamées par les Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique.

## **PHARMACOVIGILANCE DES BIOSIMILAIRES DE L'EPO**

L'arrivée sur le marché de composés biosimilaires de l'érythropoïétine  $\alpha$  rend nécessaire la mise en place de programmes renforcés de pharmacovigilance pour en surveiller l'innocuité et l'efficacité. Des effets secondaires peuvent survenir plus d'un an après la mise sur le marché du produit, et l'histoire récente nous a appris que des modifications minimales dans la production d'un produit de référence peuvent avoir des conséquences redoutables en terme d'effets indésirables. Ainsi il est prudent que les procédures de pharmacovigilance pour les biosimilaires s'inscrivent sur le long terme, comme le recommande l'EMA. En France, les pouvoirs publics ont mis en place dès 2005 les PGR (plans de gestion des risques), qui s'appliquent pour les biosimilaires dès la constitution du dossier d'AMM, mais aussi en cas de demande d'extension d'AMM impliquant un changement significatif (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication, nouvelle indication...).

Les Sociétés de Néphrologie et Francophone de Dialyse pourraient contribuer à l'élaboration d'un cahier des charges pour les PGR des biosimilaires :

- Marquage et traçabilité obligatoires avec la constitution d'une sérothèque
- Dépistage de l'immunogénicité
- Signalement obligatoire et exhaustif de tout effet secondaire même à caractère minime
- Mise en place d'études de Phase IV, qui pourraient permettre outre la surveillance de l'innocuité du produit d'évaluer son efficacité par des études en double aveugle avec un produit de référence.

Le PGR pour les époétines biosimilaires est obligatoire pour toutes les indications accordées.

## **EXTENSION D'INDICATION**

L'extension d'indication ou « extrapolation à d'autres indications » sous-entend l'approbation d'un médicament dans des indications pour lesquelles celui-ci n'a pas fait l'objet d'essais cliniques. Elle se caractérise par la possibilité d'extrapoler les résultats issus d'études réalisées dans une indication thérapeutique précise à d'autres indications thérapeutiques pour lesquelles le biosimilaire n'a pas été officiellement testé si le mode d'action du produit biosimilaire est le même dans toutes les indications concernées. Il est impératif que les études initiales aient été menées dans une population où la pathologie est la plus représentative, au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le cas présent.

Ainsi pour l'EMA, un biosimilaire de l'EPO dont l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été démontrées chez des patients ayant une anémie en relation avec leur insuffisance rénale chronique peut être utilisée dans d'autres indications. C'est là une condition incontournable. Si le biosimilaire

montre un effet tout à fait comparable au produit de référence pour cette indication, il paraît raisonnable d'étendre ses indications à toutes celles obtenues par le produit de référence. Cependant si le mécanisme d'action d'un biosimilaire diffère d'une indication à l'autre, le fabricant doit fournir des données cliniques supplémentaires. C'est le cas pour les facteurs de croissance utilisés lors des neutropénies mais pas celui des hormones de croissance et de l'érythropoïétine.

L'extrapolation des données cliniques d'une indication thérapeutique à une autre, dans le cas des biosimilaires, nécessite une évaluation du risque/bénéfice. Elle devrait être effectuée au cas par cas. Ainsi, le premier biosimilaire de l'EPO autorisé par la Commission Européenne en août 2007, après avis favorable de l'EMA, a été étudié au cours de l'anémie de l'adulte insuffisant rénal chronique et lors de l'anémie induite par une chimiothérapie. L'extension à l'anémie de l'enfant insuffisant rénal chronique et en chirurgie orthopédique a été obtenue en l'absence d'étude d'efficacité dans ces groupes spécifiques. Néanmoins, l'extension d'indication devrait si possible, être faite sur la base des études d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance.

**Conclusion:** Les avantages financiers de l'utilisation des biosimilaires doivent être mis en balance avec les risques potentiels qui imposent une information complète et impartiale, y compris auprès des patients. Les règles rigoureuses de pharmacovigilance, qui sont l'affaire commune des médecins, des pharmaciens et de l'industrie pharmaceutique, doivent être mises en place. Assurer une traçabilité fiable des biosimilaires est également indispensable, en indiquant clairement le produit concerné. Toutes les décisions de prescription d'un produit biosimilaire doivent être prises après l'évaluation du rapport bénéfices/risques et seront sous la responsabilité première du médecin prescripteur.

**TABLEAU 2**

**Ce qu'il faut retenir pour la pratique :**

<i>Utilisation initiale d'un biosimilaire</i>	<i>Substitution d'un produit novateur par un biosimilaire</i>
	La substitution d'un produit novateur par un biosimilaire nécessite une nouvelle ordonnance rédigée par un médecin habilité.
La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection.	La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection
Mise en place d'un dossier individuel de suivi	Mise en place d'un dossier individuel de suivi



de prescription mis à jour par le prescripteur	de prescription mis à jour par le prescripteur
Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés.	Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés.
Constitution d'une sérothèque	Constitution d'une sérothèque

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail incluant les docteurs Jean-Louis Bouchet, Philippe Brunet, Bernard Canaud, Jacques Chanliau, Christian Combe, Gilbert Deray, Pascal Houillier, Olivier Kourilsky, Elena Ledneva, Patrick Niaudet, Jean-Paul Ortiz, Mira Pavlovic, Jean-Philippe Ryckelynck, Eric Singlas, David Verhelst (par ordre alphabétique).

Conflits d'intérêt :

Philippe Brunet :

- Essai clinique en qualité d'investigateur non principal avec le laboratoire Amgen
- Invitations en qualité d'intervenant ou de membre de comité scientifique pour les Laboratoires Amgen et Janssen-Cilag

*Christian Combe :*

- Essai clinique en qualité d'investigateur non principal avec les laboratoires Roche et Sandoz Novartis
- Invitations en qualité d'intervenant ou de membre de comité scientifique pour les Laboratoires Amgen, Janssen-Cilag, Roche et Sandoz Novartis

*Gilbert Deray:*

- Essai clinique en qualité d'investigateur principal avec le laboratoire Roche
- Invitations en qualité d'intervenant ou de membre de comité scientifique pour le Laboratoire Roche

*Elena Ledneva :*

- Conflits d'intérêt avec le laboratoire Roche

*Jean-Philippe Ryckelynck :*

- Conflits d'intérêt avec le laboratoire Roche

*Bernard Canaud, Eric Singlas, Jacques Chanliau, Jean-Louis Bouchet, Olivier Kourilsky, David Verhelst, Mira Pavlovic :*

- pas de conflit d'intérêt personnel avec les fabricants d'EPO

## Définitions et Abréviations :

<b>Produit biologique de référence</b>	un médicament biologique dont le principe actif est constitué ou issu d'un organisme vivant, qui a déjà été autorisé.
<b>Médicament générique</b>	un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque (appelé <i>médicament princeps</i> ), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI, nom chimique de la molécule).
<b>Médicament biosimilaire</b>	un médicament semblable à un médicament biologique dont le principe actif est constitué ou issu d'un organisme vivant, qui a déjà été autorisé.
<b>EMEA</b>	European Medicines Agency
<b>AFSSAPS</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques de Produit
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>INN</b>	International Nonproprietary Name

## Références :

<sup>(1)</sup> Société de Néphrologie; Société Francophone de Dialyse; Société de Néphrologie Pédiatrique. Position statement regarding usage of biosimilars: position paper of the Société de néphrologie, Société francophone de dialyse, and Société de néphrologie pédiatrique.[Article in English, French]. *Nephrol Ther* 2006 Dec; 2(7): 432-5.

<sup>(2)</sup> guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : quality issues.

CHMP/BWP/49 348/2005

<sup>(3)</sup> guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non clinical and clinical issues.

CHMP/BMWP/42 832/2005

(4) annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non clinical and clinical issues ; guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant erythropoietin.

CHMP/94 526/2005

(5) Keithy-Reddy SR, Kandasamy S, Singh AK. Pure red cell aplasia due to follow-on epoetin. *Kidney Int* 2008 Jun 11.