

Les biosimilaires en ophtalmologie

Ulrike Heller-Novotny

En Suisse, l'autorisation des premiers biosimilaires remonte déjà à 2009. Cependant, en ophtalmologie, ils sont encore nouveaux. Puisque le premier biosimilaire du ranibizumab vient d'obtenir l'autorisation de Swissmedic, nous répondons ici à quelques questions générales sur les biosimilaires.

Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Les biosimilaires sont des **préparations génériques d'agents biologiques**. Un médicament biologique est un anticorps, une protéine de fusion ou une autre molécule complexe qui se substitue à une protéine endogène ou la désactive. Le médicament biologique, tout comme son biosimilaire, est produit par des cellules ou des organismes vivants, qui ont été par exemple modifiés génétiquement afin de produire la molécule thérapeutique.

Un biosimilaire doit **présenter le même effet, la même sécurité, la même tolérance et la même pureté** que le médicament original produit par biotechnologie et doit être tout aussi puissant et dosé de la même manière¹. Le biosimilaire a une structure de base similaire à celle du médicament original. Cependant, puisqu'elles sont produites par des cellules/organismes vivants, ces molécules **ne sont pas des copies exactes**. Le biosimilaire peut se distinguer par des détails tels que la glycosylation.¹⁻⁵

Quelle est la différence entre les biosimilaires et les génériques ?

Un **générique** contient une substance active identique sur le plan chimique à celle du médicament original (toutefois, il peut y avoir des différences importantes en ce qui concerne la forme galénique et les excipients).

Le **biosimilaire** n'est pas une molécule absolument identique à l'originale, car ces molécules sont bien trop complexes pour le permettre.

Une différence importante entre les génériques et les biosimilaires réside dans la **procédure d'autorisation** (voir ci-dessous). La possibilité pour le pharmacien de substituer un générique à une préparation originale ne s'étend pas aux biosimilaires.

Dans quelle mesure le biosimilaire ressemble-t-il au médicament original ?

La variation de la molécule entre le biosimilaire et le médicament original est chiffrée à environ 2%.¹¹ Cependant, cela correspond aussi à la variation entre différents lots du produit original.³

Dans le cadre de la procédure d'autorisation des biosimilaires, Swissmedic¹ exige du fabricant qu'il fournisse la preuve que le biosimilaire est *« suffisamment similaire à un produit de référence en termes de structure, qualité pharmaceutique, activité biologique, efficacité, sécurité et immunogénicité afin de pouvoir exclure avec suffisamment de certitude des écarts cliniques significatifs »*.

Quelles conditions le biosimilaire doit-il remplir pour être autorisé ?

Alors que le développement d'un médicament original nécessite environ 8 à 9 années, la phase de développement d'un biosimilaire est estimée à environ 7 ans, ce qui n'est pas significativement plus court.³ Dans le cadre de l'autorisation, une caractérisation préclinique approfondie est nécessaire, aussi bien pour le médicament original que pour le biosimilaire. Les données précliniques pour le biosimilaire sont encore plus complètes que pour le produit de référence. En revanche, les études de recherche de dose ne sont nécessaires que pour le produit original, et pas pour le biosimilaire.

Ce dernier doit par contre présenter des études pharmacocinétiques et une étude de phase 3 comparative avec utilisation de la préparation originale dans le bras témoin. Le nombre de patients dans ces études de phase 3 n'est cependant pas nettement inférieur à celui des études nécessaires pour les médicaments biologiques originaux (environ 500 contre 800 à 1000). La durée de l'étude comparative de phase 3 est comparable à celles des études pivots pour le médicament original. Pour la DMLA humide, l'autorisation de la FDA nécessite par exemple une étude sur une durée de 9 mois.²

Il n'y a pas de différences dans les exigences en ce qui concerne les études de phase 4 réalisées après l'autorisation. Les biosimi-

lares doivent eux aussi s'accompagner d'un plan de gestion des risques et d'une pharmacovigilance. L'importance de cela a été soulignée par Timothy G. Murray (Murray Ocular Oncology and Retina of Miami), ancien président de l'ASRS, lors du congrès annuel 2022 de l'American Society of Retina Specialists (ASRS) dans une séance consacrée à ce thème. Ce n'est que par la surveillance post-commercialisation étroite de ces produits dont les processus de production biologiques sont hautement complexes que l'on peut obtenir une idée précise de leur sécurité. Pour cela, il faut un grand nombre de patients.

Une fois que Swissmedic a accordé une autorisation pour un biosimilaire, l'OFSP évalue son efficacité, son adéquation et son caractère économique. Selon Network Biosimilars.ch,⁴ l'OFSP considère que les biosimilaires ne sont *« économiques que s'ils sont au minimum 25 % moins chers que les médicaments originaux »*.

L'autorisation est-elle valable pour toutes les indications de la préparation originale ?

Swissmedic tranche cette question en utilisant les données disponibles¹. L'étude de phase 3 pour l'autorisation du biosimilaire doit être menée pour une indication adaptée. En fonction des résultats, les autorités décident si l'autorisation du biosimilaire inclut également les autres indications du produit original, en d'autres termes si elle peut être extrapolée à d'autres indications.

Quels biosimilaires sont attendus en Suisse pour l'ophtalmologie ?

En Inde, le premier biosimilaire du ranibizumab a été autorisé en 2015. Comme pour d'autres médicaments biologiques, l'importance de la pharmacovigilance s'est illustrée dans ce cas. Elle contribue notamment à évaluer la fréquence des effets indésirables par lot et à les différencier des effets nocebo.⁷

Le biosimilaire du ranibizumab Byooviz® (SB11, Samsung Bioepis/Biogen) est autorisé dans l'UE, aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni. Son autorisation par Swissmedic a été obtenue en juillet 2022 (pas encore dans la LS). En août 2022, Cimerli (CHS.201/FYB201m Polpharma

Biologics, Formycon/Bioeq) a obtenu l'autorisation de la FDA aux États-Unis. Deux biosimilaires du bévacizumab (Pfizer, Amgen) sont autorisés en Suisse pour une utilisation systémique dans des indications oncologiques. Même si le bévacizumab est aussi fréquemment utilisé hors autorisation de mise sur le marché en injection intravitréenne aux États-Unis, l'AAO déconseille fortement toute utilisation ophtalmologique des biosimilaires du bévacizumab. En Suisse aussi, il s'agirait d'une double utilisation off-label de mise sur le marché. Un aperçu d'autres biosimilaires en cours de développement pour une utilisation en ophtalmologie est donné dans la référence.⁶

De quelle expérience dispose-t-on dans d'autres spécialités ?

L'expérience des biosimilaires en Suisse a commencé avec la première autorisation en 2009. Actuellement, en Suisse, 37 biosimilaires (sans l'héparine) avec 13 substances actives sont autorisés (UE: 84 biosimilaires autorisés⁵), surtout en rhumatologie, oncologie/hématologie, diabétologie, dermatologie et gastroentérologie. Il s'agit entre autres d'immunosuppresseurs, d'hormones, de cytostatiques et d'immunostimulants. Jusque'ici, il est plutôt rare que des médicaments biologiques soient remplacés par des biosimilaires.^{3,4} Selon Curafutura, dans les cas où un premier traitement ou un changement de traitement serait possible, un remplacement par un biosimilaire est effec-

tué dans 12 % des cas dans la région hospitalière de Berne, et significativement plus souvent dans le canton de Genève.

En cas de passage d'un médicament original à un biosimilaire ou en cas d'instauration d'un nouveau traitement directement avec un biosimilaire, il convient, dans tous les cas, de faire preuve d'une vigilance accrue au cours de la phase post-commercialisation, même si le médicament original a déjà fait ses preuves sur le marché depuis longtemps.

L'argument le plus fort en faveur des biosimilaires est actuellement leur coût, si bien qu'il y a encore de la place pour des innovations à forte activité de recherche dans le système de santé. Compte tenu de l'investissement important nécessaire pour la fabrication, l'évaluation et l'autorisation des biosimilaires, le pourcentage d'économies potentielles ne doit pas être comparé à celui des génériques. Le « treatment burden » n'a pas été réduit dans les trois études actuelles⁸⁻¹⁰ menées auprès de 705/477/202 patients atteints de DMLA humide, car ils ont reçu une injection intravitréenne toutes les quatre semaines. •

Références

1. Swissmedic, Wegleitung Zulassung Biosimilars HMV4, Version 3.0 vom 1.1.2020
2. The American Academy of Ophthalmology. Academy Board of Trustees. The use of biosimilars in ophthalmic practice – 2022. Available from: <https://www.aao.org/>

clinical-statement/use-of-biosimilars-in-ophthalmic-practice, accessed Sept 09, 2022

3. www.biosimilar.ch, accessed Sept 09, 2022
4. www.network-biosimilars.ch, accessed Sept 09, 2022
5. Generics and Biosimilars Initiative: www.Gabionline.net, accessed Sept 09, 2022
6. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Jan 4;8(1):2. doi: 10.1186/s40942-021-00343-3.
7. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Francesco B, Lowenstein A. Ophthalmic biosimilars: Lessons from India. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Aug;67(8):1384-1385.
8. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, et al, Bressler NM. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Jan 1;139(1):68-76.
9. Holz FG, Oleksy P, Ricci F; COLUMBUS-AMD Study Group. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022 Jan;129(1):54-63.
10. Singh R, Chauhan R, Saxena A, et al. A prospective, randomized, parallel group, double blind, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of Lupin's Ranibizumab with Lucentis® in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Aug;70(8):3008-3014.
11. Rösch E, Rheumaliga Schweiz

Conflit d'intérêts

L'auteure est éditrice de la revue ophta, financée très largement par des annonces publicitaires. Les innovations en médecine font l'objet de publicité; dans le secteur pharmaceutique, il s'agit majoritairement de produits originaux. Toutes les personnes actives dans le domaine de la santé, ainsi que les patients, ont intérêt à ce que des progrès soient réalisés, mais qu'ils restent abordables. Les constellations de concurrents y contribuent. N'oublions pas que nous souhaitons tous aussi des progrès dans les disciplines médicales pour lesquelles le pronostic vital est en jeu.

Les caisses-maladies peuvent-elles exiger le passage aux biosimilaires ?

Pour les génériques, la loi fédérale sur l'assurance-maladie prévoit pour les pharmaciens un droit de substitution des préparations originales. Ils peuvent donc remplacer un médicament original prescrit par le médecin par un générique. Ce droit de substitution accordé par la LAMal (Art. 52a) ne s'étend pas aux biosimilaires. Seul le médecin a le droit de choisir entre biosimilaire et médicament original.

Les caisses-maladies peuvent-elles imposer le passage à un biosimilaire meilleur marché ! En cas de traitement avec le médicament original, les patients doivent-ils payer une quote-part plus élevée ! À ce sujet, ophta a interrogé un expert juridique, le Dr. méd. et lic. iur. HSG Andreas Wildi, associé chez Walder Wyss avocats à Zurich et Berne.

Sa réponse a été la suivante : « Le système de la liste des spécialités opérationnelle le principe du caractère économique selon la LAMal. De ce fait, la liste des spécialités définit quel médicament, à quel prix et dans quelles conditions d'utilisation est économique.

Il est exagéré de fixer à un prestataire des objectifs concernant l'utilisation d'un médicament particulier.

Le contrôle des coûts nous pousse toujours plus à économiser de bouts de chandelles. Il en résulte des économies à l'échelle micro-économique. Mais celles-ci sont souvent totalement disproportionnées par rapport aux implications associées, telles que la limitation de la liberté de traitement ou le mépris de relations économiques plus grandes.

À cela s'ajoute ce qui suit : plus nous cherchons à économiser le moindre sou dans le contrôle de coûts, moins nous prêtons attention à une potentielle tendance du système global à jeter l'argent par les fenêtres. »

« Une éventuelle obligation de substitution ou une utilisation du médicament original conditionnée à une augmentation de la franchise à 50 % doit, selon le projet mis en consultation pour les modifications prévues des ordonnances OAMal et OPAS (dispositions d'exécution du Conseil fédéral ou du DFI concernant la LAMal), s'appliquer aussi aux médicaments biologiques. Une telle réglementation devrait être fortement contestée.

Il n'existe aujourd'hui aucune obligation de substitution pour les médicaments biologiques, ce qui signifie que le médicament original peut être utilisé sans limitation. »



Dr. med. / lic. iur. HSG Andreas Wildi
andreas.wildi@walderwyss.com
Walder Wyss AG
Seefeldstrasse 123
Postfach
CH-8034 Zürich