



MISE AU POINT

Règles d'utilisation des biosimilaires

Propositions consensuelles de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse et de la 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

Société de Néphrologie, Société Francophone de Dialyse, Société de Néphrologie Pédiatrique

Reçu le 11 juin 2006 ; accepté le 21 juin 2006

MOTS CLÉS

Recommandation ;
Époétines ;
Biosimilaires

Version française

Le brevet d'exploitation européen de l'époétine alfa (Eprex®, Janssen-Cilag) est arrivée à expiration en 2004 et celle de l'époétine bêta (NéoRecormon®, Roche) va expirer cette année. De ce fait, il va être possible de produire et mettre sur le marché des époétines dites biosimilaires ; c'est-à-dire des « copies » des produits novateurs mentionnés ci-dessus.

Du fait de la complexité des procédés de fabrication des produits de biotechnologie et de la difficulté qu'il y a à caractériser précisément les propriétés physicochimiques de ces molécules, les règles mises en place par les autorités de santé pour l'approbation des médicaments génériques ne peuvent pas s'appliquer aux biosimilaires. L'EMA (Euro-

pean Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a déjà réfléchi aux conditions que les biosimilaires devront remplir pour pouvoir être mis sur le marché et fourni des recommandations aux industriels désireux de développer des biosimilaires de l'époétine. Cependant, la réglementation Européenne ne répondra pas à l'ensemble des questions qui vont se poser et, dans un certain nombre de cas, les décisions seront prises à l'échelon national voire local. Il a donc paru important aux Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique de se prononcer sur divers aspects concernant l'approbation et l'utilisation des époétines biosimilaires.

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

Adresse e-mail : jerome.rossert@egp.aphp.fr.

cliniques d'efficacité effectuées de préférence chez des sujets insuffisants rénaux : 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 et en termes de dose. Il est probable que la première étude sera une étude 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.

Cas particulier des enfants

Les Sociétés de néphrologie pédiatrique, de néphrologie et francophone de dialyse considèrent que, lorsque l'efficacité d'un produit biosimilaire à l'époétine aura été démontrée chez l'adulte, il ne sera pas nécessaire de faire des études d'équivalence chez l'enfant. En revanche, *elles considèrent qu'il est nécessaire d'avoir une étude faite spécifiquement chez l'enfant et qui confirme l'efficacité, précise les doses et apprécie la tolérance du produit biosimilaire.* Cette étude pédiatrique ne peut être envisagée qu'après la réalisation des études cliniques de phase III chez l'adulte.

Possibilité de substitution d'un produit novateur par un biosimilaire

Lorsque des époétines biosimilaires auront reçu l'autorisation de mise sur le marché, il est probable que, comme pour les génériques, les pharmaciens auront la possibilité théorique de substituer un produit biosimilaire au produit de référence.

Pour ce qui est des patients hospitalisés ou traités dans des centres de dialyse, les Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique considèrent que le choix des produits utilisés dans une structure hospitalière ou dans un centre de dialyse est un problème relevant spécifiquement de la compétence des comités locaux du médicament.

Pour ce qui est des patients ambulatoires, les Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique souhaitent que, pendant les deux ans qui suivent la mise sur le marché d'un produit biosimilaire, la

substitution par le pharmacien soit interdite et que la prescription de ce biosimilaire ne puisse être faite que par décision explicite du médecin prescripteur. Cette mesure a pour but d'éviter les changements intempestifs de produit et de faciliter l'interprétation des paramètres de surveillance. Au-delà de cette période de deux ans, et sous réserve que l'exposition au produit biosimilaire ait été suffisante (ce qui devra être déterminé par les autorités de santé), il sera de la responsabilité du médecin prescripteur de mentionner explicitement sur l'ordonnance, s'il le souhaite, que le produit novateur prescrit est non substituable.

Étiquetage, traçabilité et suivi post-commercialisation

Lors de leur commercialisation, les produits biosimilaires auront été testés chez un nombre de sujets plus faible que les produits novateurs. Cela pose donc le problème de leur sécurité vis-à-vis de la survenue d'événements rares.

Les Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique considèrent qu'il est essentiel que l'on assure une traçabilité parfaite des produits biosimilaires administrés aux patients ; cela afin de pouvoir dépister rapidement un effet secondaire et notamment l'apparition d'anticorps anti-érythropoïétine. *Elles proposent que la traçabilité des époétines biosimilaires soit calquée sur ce qui est actuellement imposé pour les produits dérivés du sang. Elles souhaitent également que toutes les époétines disponibles sur le marché disposent d'une étiquette détachable comportant le numéro de lot.* Cette étiquette sera destinée à être collée sur un cahier de suivi afin d'assurer la traçabilité du produit administré.

En outre, les Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique souhaitent que l'étiquetage des seringues et/ou flacons permette de différencier facilement les produits novateurs et les produits biosimilaires.

Déclaration des effets secondaires

Les Sociétés de néphrologie francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique sont conscientes de l'importance qu'il y aura à déclarer de façon exhaustive les effets secondaires observés, aussi bien avec les époétines de référence qu'avec les produits biosimilaires. Elles sont prêtes à soutenir activement les efforts qui seront faits par les instances nationales pour promouvoir la déclaration systématique d'effets secondaires.

Sérothèque initiale

Chez les patients traités successivement par différentes époétines et développant des anticorps anti-érythropoïétine, disposer d'un sérum prélevé lors des changements de traitement est parfois essentiel pour pouvoir attribuer l'apparition d'anticorps à un produit précis. *Les Sociétés de néphrologie, francophone de dialyse et de néphrologie pédiatrique souhaitent donc que les industriels qui mettront sur le marché une époétine biosimilaire proposent à la communauté médicale un programme d'évaluation et de prise en charge des risques, qui comporte la pos-*

sibilité de constituer une sérothèque. La mise en œuvre des mesures permettant de constituer cette sérothèque devra être à la charge des industriels produisant les produits biosimilaires.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail incluant les docteurs Bouchet, Brunet, Canaud, Chanliau, Combe, Deray, Kourilsky, Niaudet, Ortiz, Rossert, Singlas, Verhelst et amendées puis approuvées par les conseils d'administration de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse et de la Société de néphrologie pédiatrique.

English version

The European patent for epoetin alfa (Eprex®/Erypo®, Janssen-Cilag) expired in 2004 and the one for epoetin beta (NeoRecormon®, Roche) will be expiring this year. It thus becomes possible to market biosimilar (i.e. copies of innovator biotech products) epoetins in Europe. Because of the complexity of the processes that are required to produce medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance and to characterize the physico-chemical properties of these compounds, the guidelines that have been developed for generic drugs cannot be used for approval of biosimilar products. Thus, EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) has provided guidelines for the development of biosimilars, including specific guidelines for epoetins. However, these guidelines do not answer all questions that are raised by the development of biosimilars, and, in some cases, decisions will have to be taken at a national or even local level. This is why the Society of Nephrology (*Société de néphrologie*), the French-Speaking Society of Dialysis (*Société francophone de dialyse*) and the Pediatric Society of Nephrology (*Société de néphrologie pédiatrique*) have deemed necessary to take a position regarding approval and usage of biosimilar epoetins.

Primary end points used for pivotal clinical studies

According to the EMEA guidelines, biosimilar epoetins will have to be tested in at least two efficacy studies conducted preferably in CKD patients: a titration study, conducted in erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naïve patients, and a maintenance study, conducted in patients already treated with ESA. The first study will probably enroll CKD patients non on dialysis who will be receiving ESA via the subcutaneous route, while the second one will probably be conducted in hemodialysis patients who will be receiving the drugs via the intravenous route. These studies will have to demonstrate equivalence between the biosimilar product and the reference product, regarding both efficacy on hemoglobin concentration and epoetin dosage (co-primary end points). This raises the question of the equivalence margins for both co-primary end points. *All three Societies suggest that the acceptable margin should not be higher than 1 g/dL for hemoglobin concentration and 10% for epoetin dose.*

Case of children

All three Societies consider that, once efficacy of a biosimilar epoetin will have been established in adults, it will not be necessary to repeat the equivalence studies in children. However, *they also consider that it will be necessary to conduct a study focusing specifically on children, in order to confirm efficacy, determine the dose needed, and assess the tolerability of the biosimilar drug.* These pediatric studies can only be envisioned when all pivotal studies will have been completed in adults.

Possibility to substitute an innovator drug with a biosimilar one

Once biosimilar epoetins will have been approved, it is likely that, as for generic drugs, pharmacists will have a theoretical possibility to automatically substitute an innovator drug with a biosimilar drug.

Regarding hospitals and dialysis facilities, all three Societies consider that it is the responsibility of the ad-hoc committee(s) to choose which product(s) can be used in these facilities.

Regarding outpatients, all three Societies ask the French regulatory authorities to prohibit any possibility of automatic substitution of an innovator drug by a biosimilar drug that will have been approved and marketed for less than two years. During this period of time, retail pharmacists will be allowed to deliver the biosimilar drug only if it has been explicitly prescribed. This measure is deemed necessary to prevent unnecessary switches from one product to another, and to help interpret post-marketing surveillance data. After this two-year period, and provided that exposure to the biosimilar product is sufficient (which will have to be determined by the regulatory authorities), it will be the responsibility of the prescribing physician to explicitly mention that the prescribed innovator drug cannot be substituted, if he/she wants to prevent automatic substitution.

Labeling, traceability and post-marketing surveillance

As compared to innovator drugs, biosimilar products will be approved while having been tested in a more limited number of subjects. This raises the question of their safety regarding rare adverse events.

All three Societies consider that accurate traceability of biosimilar drugs will be critical to be able to quickly detect the occurrence of adverse events, and in particular of anti-erythropoietin antibodies. *They would like traceability of biosimilar epoetins to be guided by rules identical to the ones that have been put in place for blood-derived products.* They also suggest that all vials or prefilled syringes of epoetins should have a sticker displaying the lot number and made to be stuck in the patient's file. This should allow easier traceability of the injected products.

All three Societies also consider that labeling of vials and prefilled syringes should allow to easily distinguish between innovator drugs and of biosimilar drugs.

Reporting of adverse events

All three Societies recognize that exhaustive reporting of adverse events occurring both with biosimilar and innovator drugs will be crucial for assessing the safety of biosimilar products. Therefore, they are ready to actively support all efforts that will be made by regulatory agencies to promote systematic reporting of adverse events.

Storage of serum samples

For patients sequentially treated with different epoetins and who develop anti-erythropoietin antibodies, having a stored serum sample drawn before the switch from one pro-

duct to another can be of great value to determine which product has been responsible for the occurrence of these antibodies. *All three Societies would like the companies that will market biosimilar epoetins to put in place a risk management plan that includes the possibility to store serum samples.*

This position statement has been drafted by a working group including Dr Bouchet, Brunet, Canaud, Chanliau Combe, Deray, Kourilsky, Niaudet, Ortiz, Rossert, Singlas, Verhelst, amended and approved by the councils of the Society of Nephrology (*Société de néphrologie*), French-speaking Society of Dialysis (*Société francophone de dialyse*), and Society of Pediatric Nephrology (*Société de néphrologie pédiatrique*).