

À PROPOS DE L'AUTEURE

Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC

D^{re} Lam est une dermatologue canadienne certifiée qui a accompli sa formation médicale à l'université de Calgary et son programme de résidence en dermatologie à l'université de l'Alberta. Elle s'intéresse tout particulièrement à l'acné et aux marsupialisations des lésions d'hidradénite suppurée. Outre sa pratique courante, elle participe bénévolement à des missions médicales à l'étranger. Son enthousiasme pour les soins aux populations mal desservies l'a conduite au Nunavut et dans les régions rurales des Fidji.

Affiliations de l'auteure : Beacon Dermatology, Calgary, Alberta



Similitudes et différences entre biosimilaires : examen de la documentation et résumé

Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC

Introduction

L'utilisation de biosimilaires devient une pratique courante parmi les dermatologues canadiens. Toutefois, la plupart de ces cliniciens avaient probablement déjà terminé leur formation lorsqu'ils ont adopté les biosimilaires et, par conséquent, ils n'ont sans doute que très peu d'expérience, voire aucune, de ces produits. Étant donné ce manque d'expérience antérieure, il peut être difficile de comprendre parfaitement comment un biosimilaire se différencie d'un autre. L'objectif de cet article est de fournir aux cliniciens les enseignements nécessaires pour qu'ils puissent faire un choix éclairé du bon biosimilaire pour le bon patient. Cet examen et ce résumé de la documentation explorent le paysage actuel des biosimilaires au Canada, les nuances entre les biosimilaires de l'adalimumab et les données d'expérience clinique dont nous disposons sur l'interchangeabilité entre l'adalimumab et un biosimilaire pour le traitement de l'hidradénite suppurée (HS). Il vise également à mettre en lumière les méthodologies permettant d'améliorer l'observance des patients au regard des biosimilaires lorsqu'ils font l'objet d'une substitution par d'autres produits.

Revue de la documentation

Dans le but de fournir plus de contexte au processus décisionnel de sélection d'un biosimilaire de l'adalimumab, nous avons examiné la documentation avec une attention toute particulière sur son utilisation dans la HS, car elle représente l'affection pour laquelle les dermatologues canadiens prescriraient le plus probablement un biosimilaire à un patient n'ayant jamais pris ce type de produit. Des biosimilaires de l'ustékinumab sont aujourd'hui commercialisés au Canada; toutefois, cet article se limite à l'adalimumab.

Les dermatologues ne savent peut-être pas que, dans les études cliniques, il est seulement nécessaire de démontrer la non-infériorité et l'innocuité d'un biosimilaire dans une indication approuvée du produit d'origine (le plus souvent la polyarthrite rhumatoïde). Ceci est intéressant, car l'hypothèse selon laquelle un biosimilaire agit avec la même signification statistique dans d'autres maladies n'est en fait pas corroborée par des données cliniques. Aucune molécule biosimilaire n'a été évaluée dans le cadre d'études cliniques à répartition aléatoire sur l'HS. Il n'y a donc malheureusement ni études cliniques qui puissent être examinées, ni études

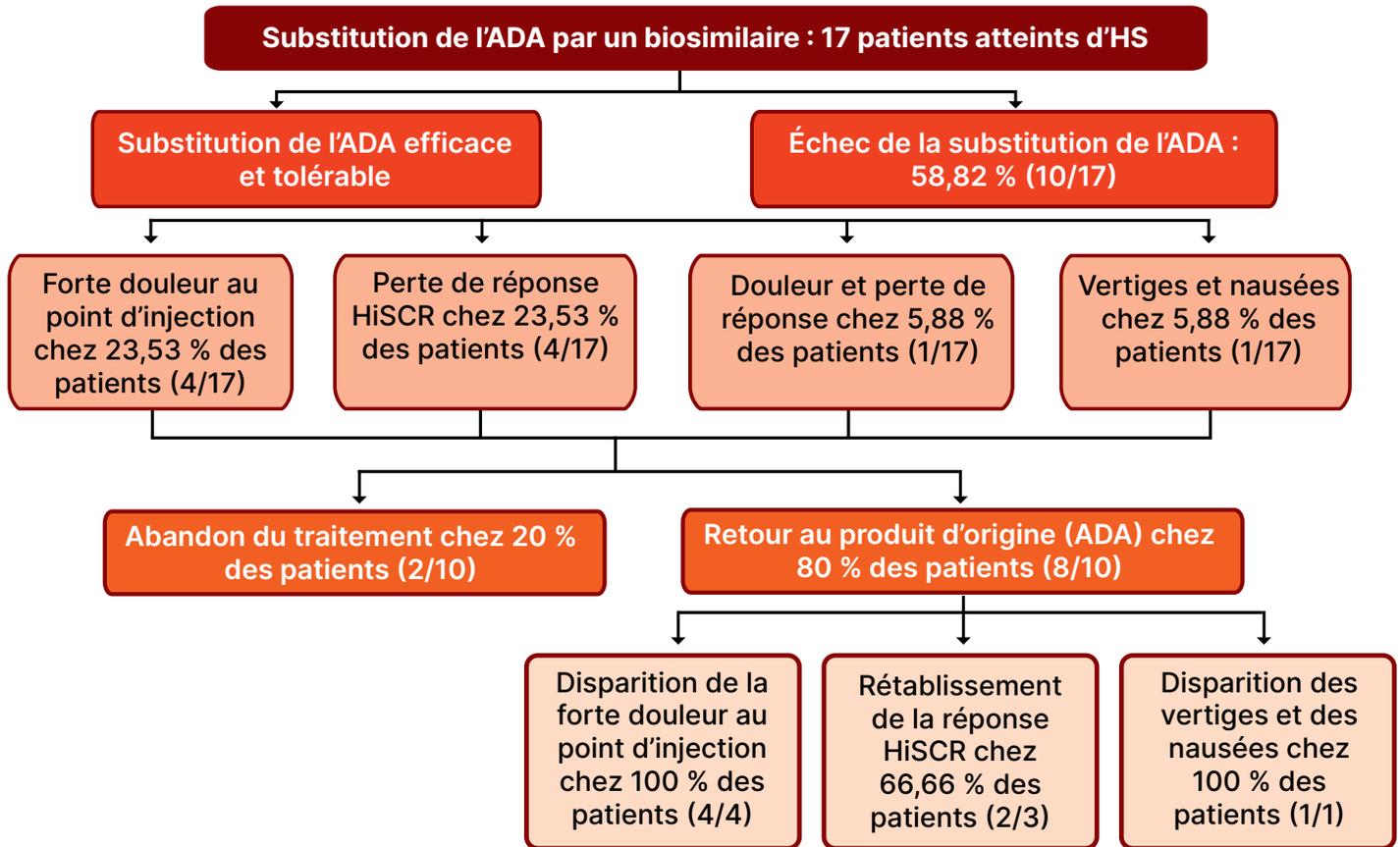


Figure 1. Organigramme de l'interchangeabilité chez les patients; d'après Montero-Vilchez T. et al, 2022.

Abréviations : ADA : Adalimumab, HiSCR : Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HS : Hidradenitis Suppurativa

comparatives entre les biosimilaires. Les données disponibles sur les biosimilaires dans le traitement de l'HS sont généralement rares et c'est pourquoi nous avons examiné en détail deux publications européennes pertinentes.

Nuances entre biosimilaires

Qualités des biosimilaires

Il est important de souligner que les biosimilaires sont équivalents aux produits biothérapeutiques déjà approuvés quant à la qualité, l'innocuité et l'efficacité. L'hétérogénéité du processus de production et les variations dans la fabrication peuvent éventuellement mener à une efficacité comparable, une non-infériorité, voire une meilleure efficacité que celle du médicament d'origine. Par définition, la qualité, l'innocuité et l'efficacité des biosimilaires doivent être équivalentes à celles d'un produit biothérapeutique déjà approuvé.

Les biosimilaires sont *spécifiques à une maladie*

La documentation contient des données d'études cliniques qui étayaient l'efficacité et la tolérabilité du

produit d'origine et des biosimilaires dans le traitement du psoriasis. Toutefois, ces résultats ne sont pas transférables à d'autres biosimilaires ou maladies et il faut donc éviter les extrapolations concernant l'efficacité entre les biosimilaires. De plus, les biosimilaires peuvent ne pas agir de la même façon dans toutes les maladies.¹ Il n'est donc pas possible d'appliquer les résultats positifs obtenus pour une maladie à d'autres pathologies.

Rareté des données sur l'interchangeabilité

Les organismes de réglementation n'exigent généralement pas d'études d'interchangeabilité pour approuver un biosimilaire; par conséquent, nous ne disposons pas de données exhaustives provenant d'études cliniques sur les effets de la substitution d'ordre non médical par un biosimilaire et de l'interchangeabilité entre biosimilaires. Deux études menées en situation réelle sur l'interchangeabilité des biosimilaires (**Figure 1**) donnent cependant un aperçu des expériences cliniques, des taux de réponse et des raisons de l'abandon du traitement. Les données d'études cliniques montrent que les taux d'abandon

	Amgevita	Abrilada	Hulio	Hadlima	Hyrimoz	Idacio	Simlandi	Yuflyma
Sans citrate	X							
Sans latex ni citrate		X	X				X	X
Sans latex				X				
Contient du citrate					X	X		

Tableau 1. Paysage actuel au Canada des biosimilaires de l'adalimumab; avec l'aimable autorisation de Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC.

après une substitution d'ordre non médical varient de 6,1 % à 55,9 %.

Chez de très nombreux patients, la raison de la substitution de la molécule d'origine par un biosimilaire est probablement une question d'ordre financier (c'est-à-dire une substitution d'ordre non médical).

Caractéristiques des biosimilaires

Les différences de formulation, de conditionnement et d'excipients sont les variations les plus tangibles entre les biosimilaires. Lors du choix d'un biosimilaire, il est important de tenir compte de sa formulation, du conditionnement (avec ou sans latex) et des excipients (avec ou sans citrate) (Tableau 1). En particulier, les excipients associés à une réaction au point d'injection peuvent contribuer à des taux plus élevés d'abandon chez les patients faisant l'objet d'une substitution d'ordre non médical. Les citrates et les phosphates utilisés comme excipients sont des causes bien connues de réaction au point d'injection. D'autres aspects de la formulation susceptibles d'entraîner une douleur accrue au point d'injection sont notamment un pH non physiologique, une viscosité plus élevée et un volume plus important.²

Revue de la documentation

Substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire : expérience clinique chez des patients atteints d'HS

Étude 1

La première étude examinée est une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée en Espagne en 2022.¹ L'étude portait sur l'expérience clinique de la substitution de la molécule d'origine (adalimumab) par un biosimilaire et, dans certains cas, du retour au traitement par la molécule d'origine.

L'étude comprenait 17 patients atteints d'HS (âgés de plus de 18 ans) chez qui le produit

d'origine (adalimumab) a été substitué par un biosimilaire pour des raisons non médicales. Les patients avaient tous obtenu une réponse clinique selon le score HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) après plus de 12 semaines de traitement par la molécule d'origine. Aucune autre dose d'induction n'a été administrée lors de la substitution par le biosimilaire. La population était assez représentative de la pratique courante pour le traitement de l'HS, avec des patients plus jeunes (âge moyen de 31 ans) qui avaient fait l'essai de plusieurs traitements avant l'adalimumab, et une majorité de patients ayant atteint le stade II (23 %) ou III (70 %) selon la classification de Hurley.

Méthodologie de l'étude 1

- Évaluation toutes les 12 semaines après la substitution
- Possibilité de retour à la molécule d'origine en cas de problèmes d'efficacité ou de tolérance
- Évaluation poursuivie toutes les 12 semaines après le retour
- Traitement supplémentaire chez un seul patient seulement (une femme) :
 - Metformine à 850 mg 1 p.f.j.
 - Spironolactone à 50 mg 1 p.f.j.

Les patients avaient la possibilité de retourner au traitement par la molécule d'origine en cas de problèmes d'efficacité ou de tolérance. Dans le cas d'un retour à la molécule d'origine, le patient continuait d'être évalué toutes les 12 semaines après ce second changement.

Tous les patients, sauf un, recevaient l'adalimumab en monothérapie. Le seul patient sous traitement d'association prenait également chaque jour de la metformine à 850 mg et de la spironolactone à 50 mg.

Résultats de l'étude 1

- La majorité des patients (10/17) ont présenté un échec de la substitution par le biosimilaire.
- Parmi ces 10 patients, une proportion égale de patients (4/10) a présenté une forte douleur au point d'injection ou une perte de la réponse clinique à l'HS (HiSCR).
- Un patient a présenté les deux. Malheureusement, deux des patients qui avaient subi un échec de substitution ont complètement abandonné le traitement biologique.
- Parmi les autres patients qui sont retournés à la molécule d'origine, la douleur au point d'injection a disparu dans chaque cas.
- La réponse HiSCR s'est rétablie chez deux des trois patients.

Étude 2

Sept ans d'expérience du traitement de l'HS par l'adalimumab dans un contexte dermatologique réel

La seconde étude est une étude rétrospective monocentrique réalisée en Italie en 2020.³ L'objectif était d'évaluer l'expérience clinique de la substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire, en plus de l'instauration du traitement par un biosimilaire chez les patients n'ayant jamais pris de produits biologiques.

L'étude comprenait dix patients. Quatre des patients ont fait l'objet d'une substitution pour des raisons non médicales, et les six autres ont commencé un traitement par un biosimilaire alors qu'ils n'avaient encore jamais pris de produits biologiques. Deux des quatre patients chez qui l'adalimumab avait été substitué par un biosimilaire sont retournés à la molécule d'origine en raison d'une réaction au point d'injection.

Méthodologie de l'étude 2

- Étude rétrospective monocentrique menée en Italie en 2020.
- Expérience clinique de la substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire et de l'instauration d'un traitement par biosimilaire chez des patients n'ayant jamais pris de produits biologiques.

Aucune caractéristique des patients ne s'est avérée statistiquement significative pour prédire la probabilité d'échec ou de réussite du traitement par un biosimilaire (**Tableau 2**).

Résultats de l'étude 2

- Chez quatre patients, l'adalimumab a été substitué par un biosimilaire pour des raisons non médicales.
- Les six autres patients ont commencé un traitement par un biosimilaire.
- Deux patients qui avaient commencé le traitement par un biosimilaire sont retournés au produit d'origine en raison d'une réaction au point d'injection.

Résumés des études

Les deux études soulignent deux éléments importants dont il faut tenir compte chez les patients lors de la substitution par un biosimilaire. En premier lieu, la douleur au point d'injection est la cause la plus probable d'abandon du traitement par le biosimilaire, allant parfois jusqu'à entraîner l'abandon de tout traitement biologique par la suite. À terme, cela serait au détriment du patient, car sans traitement systémique, la maladie continuera de progresser. Le choix d'un produit contenant le moins possible d'excipients susceptibles de causer une douleur pourrait donc contribuer à écarter ce problème.

Ensuite, il est essentiel de s'assurer que les protocoles de prise en charge de la douleur au point d'injection sont respectés afin de réduire le risque d'une réaction douloureuse intolérable au point d'injection (**boîte 1**).

Variables	Échantillon complet (n = 17)	Substitution efficace et tolérable (n = 7)	Échec de la substitution (n = 10)	p
Âge (années)	31 (19 à 51)	43 (17 à 50)	26,5 (19 à 53,5)	0.675
Sexe				
Masculin	12 (70,59 %)	5 (71,43 %)	7 (70 %)	1
Féminin	5 (29,41 %)	2 (28,57 %)	3 (30 %)	
Tabagisme (oui)	8 (47,06 %)	2 (28,57 %)	6 (60 %)	0.335
Âge à l'apparition (années)	15 (15 à 22,5)	16 (15 à 33)	15 (14,25 à 18)	0.085
Antécédents familiaux (oui)	8 (47,06 %)	4 (57,14 %)	4 (40 %)	0.637
Stade selon Hurley				
I	1 (5,88 %)	1 (14,29 %)	0	0.394
II	4 (23,53 %)	1 (14,29 %)	3 (30 %)	
III	12 (70,59 %)	5 (71,43 %)	7 (70 %)	
Nombre d'AN	2 (0,5 à 6,5)	2 (0 à 9)	3 (0,75 à 5,75)	0.588
Nombre de trajets fistuleux de drainage	3 (2 à 4,5)	3 (1 à 9)	2,5 (2 à 3,25)	0.129
Nombre de zones touchées	4 (3 à 4)	4 (2 à 4)	4 (3,75 à 4,25)	0.473
Nombre de traitements antérieurs	4 (2,5 à 4,5)	4 (3 à 5)	4 (2 à 4,25)	0.429
Durée du suivi avant la substitution (semaines)	48 (28 à 80)	32 (20 à 80)	48 (43 à 87)	0.167

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients; d'après Odirici G. et al, 2023.

Abréviations : AN : nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires

Les données sont exprimées en fréquences relatives (absolues) et en médiane (intervalle interquartile). Le test t de Student pour les échantillons indépendants ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables continues, en fonction de la normalité de la variable. Le test du chi-carré ou le test exact de Fisher, selon le cas, ont été appliqués pour comparer les données catégoriques. Une valeur $p < 0,05$ bilatérale a été considérée comme statistiquement significative pour tous les tests.

Conclusion

Les biosimilaires sont précisément ce qu'ils sont : similaires, mais pas équivalents au produit d'origine, et ils ne sont pas équivalents entre eux. Les biosimilaires disposent de données d'innocuité et de non-infériorité, mais pas nécessairement pour toutes les maladies, contrairement au produit d'origine.

Les excipients et le conditionnement sont les deux éléments principaux dont il faut tenir compte lorsque nous comparons les biosimilaires. La douleur au point d'injection étant la cause la plus fréquente d'abandon des biosimilaires, il y a lieu de vérifier les excipients d'un biosimilaire et, si possible, de choisir le produit qui

en contient le moins afin de réduire le risque de douleur au point d'injection.

Malheureusement, aucune étude clinique n'a encore été menée pour démontrer les caractéristiques statistiquement significatives de patients permettant de prédire une plus grande probabilité d'atteindre une HiSCR avec les biosimilaires.

Dans la mesure où les praticiens canadiens continuent d'acquérir de l'expérience avec les biosimilaires, des études plus approfondies pourraient peut-être viser à évaluer ces préoccupations cliniques importantes.

- Appliquer un anesthésique topique ou de la glace 30 minutes avant l'injection.
- Appliquer un stéroïde topique 2 à 3 jours sur le point d'injection prévu avant la procédure.
- Injecter à un angle de 45 ou 90 degrés.
- Injecter lentement.
- Utiliser un auto-injecteur qui permet de minimiser les techniques d'injection susceptibles de causer accidentellement une douleur accrue au patient.
- Laisser le médicament se réchauffer à température ambiante pendant 30 à 45 minutes avant l'injection.
- Injecter dans l'abdomen plutôt que dans la cuisse.
- Alternier les points d'injection.
- Conseiller aux patients de prendre un antihistaminique ou un AINS/de l'acétaminophène une heure avant l'injection.

Boîte 1. Injection Protocols and Patient Counselling; courtesy of Lauren Lam, Md, BSCh, FRCPC.

Principales perles cliniques

Biosimilaire mais pas équivalent

- Les biosimilaires disposent de données d'innocuité et de non-infériorité, mais elles ne concernent *pas nécessairement chaque indication de maladie*, contrairement au produit d'origine.

Les biosimilaires ne sont pas tous identiques.

- Chaque biosimilaire contient des excipients qui lui sont uniques et dispose de son propre conditionnement. *Il faut en tenir compte lors de la substitution par un biosimilaire si la douleur au point d'injection devient une source de préoccupation.*

La douleur se traduit par une diminution de l'observance thérapeutique du patient.

- La douleur est la principale cause d'abandon du traitement par un biosimilaire chez les patients.

Manque de prédictibilité

- Aucun facteur particulier n'a été établi pour prédire l'obtention d'une HiSCR lors de l'utilisation d'un biosimilaire.

Coordonnées

Lauren Lam, M.D., BSCh, FRCPC

Courriel : drlaurenlam@gmail.com

Divulgence de renseignements financiers :

Conférencière : AbbVie, Amgen, Bioderma, Bausch Health, Eli-Lilly, Galderma, Janssen, Johnson & Johnson, L'Oréal, Leo Pharma, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB.

Consultation : AbbVie, Amgen, Beiersdorf, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Quibb-Myer, Eli-Lilly, Incyte, Janssen, Johnson & Johnson, Leo, L'Oréal, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB.

Recherche : NanoTess, L'Oréal, UCB.

Références

1. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Rodriguez-Tejero A, et al. Switching from adalimumab originator to biosimilar: clinical experience in patients with hidradenitis suppurativa. *J Clin Med.* 2022;11(4):1007.
2. St-Clair Jones A, Prignano F, Goncalves J, et al. Understanding & minimizing injection-site pain following subcutaneous administration of biologics: a narrative review. *Rheumatol Ther.* 2020;7:741-757.
3. Odorici G, Lucrezia Pacetti R, Forconi R, et al. Seven years-experience of adalimumab therapy for HS in a real-life dermatologic setting. *J Dermatolog Treat.* 2022. 33(4):2063-7.