Éditorial / Editorial

M. DICATO

Biosimilaires : « Is absence of proof of difference, proof of absence of difference? »

Biosimilars: Is absence of proof of difference, proof of absence of difference?

Service d'hématologie–cancérologie, centre hospitalier de Luxembourg, L-1210 Luxembourg, Luxembourg

■ Les biosimilaires sont entrés sur le marché des médicaments en hémato-oncologie depuis peu d'années, et les prescripteurs se posent de nombreuses questions sur la similarité des produits par rapport au produit d'origine concernant et leur efficacité et leur toxicité éventuelle.

Par rapport à la molécule naturelle, les médicaments produits par génie génétique sont déjà des biosimilaires. Au fil des années, ces biosimilaires « originaux » ont aussi changé à la suite de changements techniques, de cultures cellulaires et autres... et de plus peuvent être variés entre eux (différentes insulines, érythropoïétines [EPO], granulopoïétines, thrombopoïétines...).

Une différence notable par rapport aux génériques est que l'EMA et la FDA exigent, de la part des producteurs de biosimilaires, des essais cliniques complémentaires d'efficacité et de sécurité ainsi qu'une surveillance postmarketing formelle. Ces exigences font que, du moins dans les pays dépendant de ces autorités, les produits commercialisés satisfont à ces critères. Après avoir accepté les génériques avec quelques difficultés au départ, la problématique des biosimilaires est différente, et dans ce numéro d'*Oncologie*, un panel international d'auteurs directement impliqués nous fait bénéficier de leurs expériences cliniques et des aspects réglementaires et économiques.

Les sujets repris sont d'un intérêt direct pour l'hématologue et le cancérologue. Le domaine ayant démarré dans d'autres spécialités médicales avec les insulines, l'hormone de croissance..., il va s'étendre davantage dans un proche avenir (monoclonaux...).

Alors que pour les EPO un paramètre standard est le taux d'hémoglobine, les autres aspects de cette cytokine sont cliniquement moins apparents (effet sur l'angiogenèse, l'apoptose, la différenciation cellulaire...). Néanmoins, ces dernières années, l'association avec la maladie thromboembolique, peut-être par effet au niveau endothélium vasculaire ou autre..., a été largement discutée. Il en a été de même pour une progression de la maladie néoplasique qui en fin de compte n'a pu être prouvée.

L'exemple des héparines à bas poids moléculaire (HBPM) met en évidence des difficultés pratiques et conceptuelles autres. Les héparines ont des effets pléiotropes. La mesure de l'effet des HBPM n'est pas uniquement un paramètre de laboratoire de pharmacocinétique ou de pharmacodynamique. Il ne suffit pas de déterminer l'effet anti-Xa ou anti-IIa, mais, en dehors du profil du patient, l'effet clinique sur la thrombose où l'embolie est dépendante de nombreux autres effets de cette même HBPM. Cette problématique est explicitée dans le dernier chapitre par L. Drouet.

Pour certaines des nouvelles molécules, comme les HBPM, faudra-t-il, du moins pour le moment, peut-être transformer la question du sous-titre de cet éditorial en affirmation « *absence of proof of difference, is not absence of difference* ».

Je vous souhaite une agréable lecture de ce numéro.

Correspondance : dicato.mario@chl.lu

■ Biosimilars have been available for a short period of time in hematology- oncology and prescribing physicians have been wondering about their similarity in regards to safety and efficacy versus the standard comparator.

In regards to the original natural human product, the standard drugs produced by genetic engineering are already biosimilars. Over time these, due to technical changes in cell cultures and others, have also changed and are not necessary identical to the initially marketed product and can vary between themselves (various insulins, erythropoietin [EPO], granulocytopoietins, thrombopoietins...).

A major difference compared to generics is that for biosimilars, before marketing, EMEA and FDA require, from the producers, additional clinical trials for efficacy and safety, as well as a postmarketing formal surveillance. These requirements are therefore fulfilled at the time of marketing, at least in those countries dependent on these regulatory authorities. Having accepted with some difficulties the standard generic drugs a few years ago, the discussion of biosimilars is a different one. In this issue of Oncologie, a panel of international authors, tells us about the regulatory, clinical and economic aspects.

The topics are of direct interest to the hematologist and oncologist. The area of biosimilars has started in other medical areas with insulins, human growth hormone... and will grow more in hematology and oncology in the near future with monoclonal antibodies and others...

For EPO the standard parameter of response is the hemoglobin level, the other aspects of this cytokine's effects on angiogenesis, apoptosis, cellular differentiation... are clinically less marked. Nevertheless lately, the association with thromboembolic disorders, possibly secondary to the effect on vascular endothelium has been widely discussed. The same also for an effect on tumor progression, that in the end could not be substantiated.

The example of the low molecular weight heparins (LMWH) shows other practical and conceptual difficulties. Heparins have a pleiotrophic effect. Measuring the effect of LMWH is not only a laboratory parameter of pharmacokinetics or pharmacodynamics. It is not enough to determine the anti-Xa or anti-IIa effect but, in addition to the patient's profile, the clinical effect on thrombosis and embolism is dependent on other biological aspects of the LMWH. This problem is addressed in the last chapter by L. Drouet.

For some of these new drugs, like LMWH, at least as of now, it is probably appropriate to change the question of the subtitle of this editorial from a question into a statement like "absence of proof of difference, is not absence of difference".

I hope you will enjoy reading this issue.