



HAL
open science

Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires

Maud Reynier

► **To cite this version:**

Maud Reynier. Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01113833

HAL Id: dumas-01113833

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01113833>

Submitted on 6 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**PARTICULARITES DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT
SUR LES
BIOSIMILAIRES**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Melle REYNIER Maud

Née le 24 janvier 1988, à GRENOBLE (38000)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le 31 Octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

M. le Professeur Jean-Luc LENORMAND

Membres :

Mr le Docteur Yves DONAZZOLO

Mme le Docteur Camille DUCKI

Mme le Docteur Edith SCHIR

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT****Année 2013-2014****ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE****PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=3)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014) Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015) Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014) Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015) DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015) LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014) Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013) Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10/2014) Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014) Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2013) Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR THOMAS	Marion Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) (01-10-2011 au 30-09-2014) Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
----------------	------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

**PARTICULARITES DES ESSAIS CLINIQUES
PORTANT SUR LES
BIOSIMILAIRES**

Sous la direction de Mme le Docteur Camille Ducki

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Luc Lenormand,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour l'intérêt porté à ce travail.

A Madame Camille Ducki,

Pour avoir pris la direction de cette thèse. Merci pour la confiance accordée, pour m'avoir suivie tout au long de ce travail, pour m'avoir aidée et conseillée dans mes démarches.

Merci également pour sa sympathie et sa pédagogie qui rendent le travail quotidien à ses côtés si agréable.

A Monsieur Yves Donazzolo,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce travail et de prendre part au jury. Je le remercie pour le temps qu'il m'a accordé, ainsi que pour la grande justesse et la pertinence de ses corrections.

A Madame Edith Schir

Pour avoir accepté avec enthousiasme de participer au jury de cette thèse.

A ma famille,

Je présente ma plus grande reconnaissance et mes remerciements sincères à toute ma famille pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Tout particulièrement, je remercie mes parents pour m'avoir encouragée dans cette voie professionnelle. Leurs conseils et leur soutien m'ont été précieux. Je les remercie également pour avoir rendu possible et de m'avoir suivi au cours de mes différents périples français et étrangers !

Merci à mes sœurs, sans qui, ces années d'études n'auraient pas été les mêmes ! Merci pour leur écoute, les fous rires, les soirées ... Merci d'être, avant tout, de véritables amies !

Merci à mes grands parents pour leur présence, leur tendresse et leur affection depuis mes premiers pas !

A Guillaume,

Pour sa patience et son soutien sans faille. Et pour avoir rendu ces six années d'étude à ses côtés si particulières et inoubliables!

A mes amis,

Les Grenoblois, pour tous les bons moments partagés et les futurs à venir !

Avec un clin d'œil à notre petit groupe pharma formé en P2, avec lequel j'ai passé toutes ces années et vécu des milliers de choses qui resteront marquées : on s'amusera bien quand on se remémorera nos péripéties étudiantes dans quelques années!

Et tous ceux qui me font voyager et qui, malgré la distance, sont toujours là !

Tout spécialement : Charlotte pour nos rendez-vous sportifs et nos voyages et mes trois Montpelliéraines, Belges, Parisiennes (enfin on ne sait plus vraiment...) pour nos mémorables brunchs et week-end découverte...!

A mes collègues,

Merci à l'ensemble du personnel d'Eurofins-Optimed pour son accueil, son aide lors de mes débuts dans cette nouvelle équipe.

Merci à Anne et Laurène, mes voisines de bureau, pour partager leur expérience avec moi mais surtout pour leur gentillesse et leur bonne humeur !

Merci à Mathilde pour être toujours si positive et de trouver une solution à chaque problème !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
ABREVIATIONS.....	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux.....	17
INTRODUCTION.....	18
CHAPITRE 1 BIOTECHNOLOGIE ET MEDICAMENTS.....	20
1. HISTOIRE DE LA BIOTECHNOLOGIE APPLIQUEE AUX MEDICAMENTS.....	21
2. PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LES MEDICAMENTS TRADITIONNELS ET LES BIOMEDICAMENTS.....	23
3. CLASSIFICATION DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES : LE POINT DE VUE REGLEMENTAIRE.....	27
3.1 LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES.....	28
3.2 LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET DU PLASMA HUMAIN	29
3.3 LES MEDICAMENTS ISSUS DE PROCEDES BIOTECHNOLOGIQUES PARTICULIERS	29
3.3.1 Généralités	30
3.3.2 L'ADN recombinant	31
3.3.3 L'expression contrôlée de gènes	33
3.3.4 Les méthodes à base d'hybridome.....	34
3.3.5 Complexité de la fabrication	37
3.4 LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE.....	39
3.4.1 Les médicaments de "thérapie génique"	39
3.4.2 Les médicaments de "thérapie cellulaire somatique"	41
3.4.3 Les médicaments "issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire"	41
3.4.4 Les médicaments " de thérapie innovante combinées "	42
4. EXEMPLE DE BIOMEDICAMENTS	43
CHAPITRE 2 : PROBLEMATIQUE, REGLEMENTATION ET ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR DES BIOMEDICAMENTS.....	45
1. GENERALITES	46

2. CONCEPTION D'UN ESSAI CLINIQUE PORTANT SUR LES BIOMEDICAMENT	49
2.1 L'IMMUNOGENICITE.....	49
2.1.1 <i>Expression des capacités immunogènes des biomédicaments</i>	49
2.1.2 <i>Recommandations pour diminuer les risques liés à l'administration de biomédicaments</i>	54
2.1.2.2 Détection des ADAs	56
2.1.2.3 Choix de la population.....	58
2.2 RELATION PHARMACOCINETIQUE/PHARMACODYNAMIQUE.....	58
2.2.1 <i>Connaissance PK/PD des biomédicaments</i>	58
2.2.2 <i>Recommandation pour l'évaluation ADME</i>	62
2.3 CHOIX DES DOSES POUR LES PREMIERES ADMINISTRATIONS A L'HOMME	63
2.3.1 <i>Problématique du calcul habituel de la dose</i>	63
2.3.2 <i>Recommandations pour les biomédicaments</i>	63
2.4 AUTRES RECOMMANDATIONS	65
2.4.1 <i>Interactions médicamenteuses</i>	65
2.4.2 <i>Etude QT</i>	65
CHAPITRE 3 : BIOSIMILAIRES.....	67
1. CONTEXTE	68
2. NAISSANCE DU CONCEPT DE BIOSIMILAIRES.....	69
3. DÉFINITION DES BIOSIMILAIRES.....	72
4. DIFFÉRENCES AVEC LES GÉNÉRIQUES	73
5. ENJEUX.....	75
5.1 MARCHÉ DES BIOMÉDICAMENTS.....	75
5.1.1 <i>Dans le monde</i>	75
5.1.2 <i>En France</i>	77
5.2 MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES	79
CHAPITRE 4: ESSAIS CLINIQUES, BIOSIMILAIRES ET REGLEMENTATION..	83
1. EXIGENCES GENERALES DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE	84
1.1 CHOIX DU BIOMEDICAMENT REFERENT.....	87
1.2 APPROCHE PAR ETAPE	87
1.2.1 <i>Comparabilité au niveau de la qualité</i>	88
1.2.2 <i>Comparabilité Pré Clinique</i>	91
1.2.3 <i>Comparabilité Clinique</i>	92
1.2.3.1 <i>Etude clinique PK/PD</i>	92
1.2.3.2 <i>Etude clinique d'efficacité</i>	93
1.3 DOSSIER D'ENREGISTREMENT	98

1.4	EXTRAPOLATION D'INDICATION	99
1.5	NOM ET SUBSTITUTION.....	100
1.6	PHARMACOVIGILANCE	100
1.7	EXIGENCES SPECIFIQUES PAR CLASSE DE MOLECULE	101
1.8	LE POINT DE VUE DES OPPOSANTS AUX EXIGENCES EUROPEENNES SUR LES BIOSIMILAIRES	105
2.	COMPARAISON DES REGLEMENTATIONS EUROPEENNES AUX REGLEMENTATIONS INTERNATIONALES.....	107
2.1	USA.....	107
2.2	WORLD HEALTH ORGANIZATION.....	109
2.3	AUTRES PAYS	110
3.	PLAN DE DEVELOPPEMENT ET EXPERIENCES DE BIOSIMILAIRES PRESENTES A L'EMA	116
3.1	ERYTHROPOÏÉTINE.....	116
3.1.1	<i>HX575</i>	118
3.1.2	<i>SB 309</i>	119
3.2	G-CSF	120
3.2.1	<i>ZARZIO®</i>	121
3.2.2	<i>XM02</i>	122
3.2.3	<i>NIVESTIM®</i>	123
3.2.4	<i>Discussions</i>	123
3.3	SOMATROPINE	125
3.4	INSULINE	126
3.5	HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES	127
3.6	HORMONE FOLLICULO-STIMULANTE.....	132
3.7	LES INTERFERONS.....	133
3.7.1	<i>Alpha</i>	133
3.7.2	<i>Le cas de l'ALPHEON®</i>	134
3.7.3	<i>Beta</i>	135
3.7.4	<i>Gamma</i>	135
3.8	LES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	136
3.8.1	<i>INFLECTRA®/REMSIMA®</i>	138
3.8.2	<i>TRASTUZUMAB</i>	139
3.8.3	<i>Discussion</i>	140

CHAPITRE 5 : RECOMMANDATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE D’ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LES BIO-SIMILAIRES EN EUROPE.....	141
1. LA PLACE DU BIOSIMILAIRE DANS SON ENVIRONNEMENT CONCURRENTIEL/DE DEVELOPPEMENT.....	144
2. L’EXERCICE DE COMPARABILITE : LE DOSSIER QUALITE ET PRE-CLINIQUE COMME FONDATION.....	146
3. PLAN DE DEVELOPPEMENT, DE GESTION DES RISQUES ET PHARMACOVIGILANCE : A PREPARER EN AMONT DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	147
4. L’AVIS CONSULTATIF DES AUTORITES COMPETENTES : UN SUPPORT NECESSAIRE.....	148
5. LA PREMIERE ETUDE: DEMONTRER LA BIOEQUIVALENCE.....	149
6. LE ROLE DES ETUDES PHARMACODYNAMIQUES : TRES « CLASSE DEPENDANTES »	152
7. DERNIERE ETAPE DE L’EXERCICE : LA DEMONSTRATION DE L’EFFICACITE	154
8. L’IMMUNOGENICITE : UNE EVALUATION PARALLELE	157
CONCLUSION.....	159
ANNEXE.....	161
BIBLIOGRAPHIE.....	174

Abréviations

Ac _s	: Anticorps
ADAs	: Anti-Drugs Antibodies
ADME	: Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	: Acide Ribonucléique
ATIMP	: Advanced Therapy Medicinal Product
AUC	: Aire Sous la Courbe
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	: Bonnes Pratiques de Laboratoire
CE	: Commission Européenne
CHMP	: Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	: Concentration Maximale
CMC	: Chemistry Manufacturing Control
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTD	: Common Technical Document
DCI	: Dénomination Commune Internationale
De50	: Dose Efficace Médiane
D _T	: Diabétique
DVP	: Deep Vein Thrombosis
EMA	: European Medicines Agency, Agence Européenne du Médicament
EPAR	: European public Assessment Report
EPO	: Érythropoïétine
FDA	: Food and Drug Administration
FIM	: First-In-Man
FIV	: Fécondation in Vitro
FSH	: Follicle-stimulating Hormone
G-CSF	: Growth Colony Stimulating Factor
GnRH	: Gonado Tropin Releasing Hormon
Hb	: Hémoglobine
HBPM	: Héparines de Bas Poids Moléculaire
HED	: Human Equivalent Dose
HER	: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HLA	: Human Leukocyte Antigen
hGH	: Human Groxth Hormon
IA	: Interim Analysis
ICH	: International Conference of Harmonization
Ig	: Immunoglobulines
INF	: Interférons
IM	: Intramusculaire
IR	: Insuffisant Rénaux
ITT	: Intent To Treat
IV	: Intraveineuse
L _B	: Lymphocyte B
L _T	: Lymphocyte T

mAbs	:	Anticorps monoclonaux
MABEL	:	Minimum Anticipated Biological Effect Level
MCB	:	Master Cells Bank
MCID	:	Minimally Clinically Important Difference
MRSD	:	Maximum Recommended Starting Dose
MTI	:	Médicaments de Thérapie Innovante
NI	:	Non-Infériorité
NOAEL	:	No Observable Adverse Effect Level
OGM	:	Organisme Génétiquement Modifié
PAD	:	Pharmacologically Active Dose
PASS	:	Post Authorization Safety Study
PAES	:	Post Authorization Efficacy Study
PBPK	:	Physiologically-based pharmacokinetic
PD	:	Pharmacodynamique
PGR	:	Plan de Gestion des Risques
PK	:	Pharmacocinétique
PP	:	Per Protocol
PPV	:	Plan de Pharmacovigilance
PRCA	:	Pure Red Cell Aplasia
RCP	:	Résumé des Caractéristiques Produits
rEPO	:	Recombinant Érythropoïétine
rFSH	:	Recombinant Follicle-stimulating Hormone
rGnRH	:	Recombinant Gonado Tropin Releasing Hormon
rG-CSF	:	Recombinant Growth Colony Stimulating Factor
rhGH	:	Recombinant Human Groxth Hormon
rTNF	:	Recombinant Tumor Necrosis Factor
SC	:	Sous-Cutanée
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
$T_{1/2}$:	Temps de demi-vie d'élimination
t_{max}	:	Temps nécessaire pour atteindre la C_{max}
UI	:	Unité Internationale
V_d	:	Volume de distribution
WCB	:	Working Cells Bank

Liste des figures

Figure 1 : Différences structurales et moléculaires entre une molécule chimique (Paracétamol) et une molécule biologique (Filgrastim).....	23
Figure 2 : Structure Spatiale des protéines	24
Figure 3 : Modification post-traductionnelle d'une protéine et conséquence fonctionnelle.	25
Figure 4 : Illustration de la micro hétérogénéité des biomédicaments	25
Figure 5: Hétérogénéité et composés présents dans le mélange d'actif.....	26
Figure 6 : Structure de l'ADN.....	30
Figure 7 : Etape de synthèse d'une protéine	30
Figure 8 : Technologie de l'ADN recombinant	31
Figure 9 : Classification des produits biologiques	32
Figure 10 : Illustration de la modulation de l'expression des gènes	33
Figure 11 : Structure d'un anticorps	34
Figure 12 : Procédé d'obtention d'AcS monoclonaux	36
Figure 13: Etape de synthèse d'un biomédicament.....	38
Figure 14 : Immunogénicité observée chez des patients traités par différentes formulations d'Interférons Alpha	53
Figure 15: Exemple de stratégie pour la détection et la caractérisation des AC _s présentée dans les lignes directrices européennes	57
Figure 16 : Schéma représentant la PK/PD d'un médicament.....	58
Figure 17 : Analogie entre les mécanismes ADME pour les molécules chimiques et les biomédicaments	59
Figure 18 : Représentation de la relation Dose/Réponse.....	64
Figure 19 : Illustration du nombre de cas de PRCA de 1989 à 2007	69
Figure 20 : Différence de l'incidence du nombre de cas selon les pays	70
Figure 21 : Corrélation entre les cas de PRCA et les différences apportées au produit.....	71
Figure 22 : Production de biomédicament : sources de variabilité entre les fabricants	72
Figure 23 : Illustration des données nécessaires pour un générique <i>versus</i> un biosimilaire lors d'une soumission aux autorités.....	75
Figure 24 : Croissance du marché mondial des biomédicaments.....	76
Figure 25 : Médicaments et biomédicaments réalisant des ventes supérieures à 1 million de dollars	76
Figure 26: Evolution du nombre de biomédicament mis sur le marché en France au 31 Mai 2014	77
Figure 27 : Classification par aires thérapeutiques des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 Mai 2014	78

Figure 28 : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France (au 31 Mai 2014)	78
Figure 29: Prix moyen fabricant hors taxes (PFHT) et prix moyen public taxes comprise(PPUB).....	79
Figure 30 : Coût du développement et réduction du prix de vente du médicament	80
Figure 31 : Volume des ventes du biosimilaire Filgastrim en Angleterre (pourcentage de changement par rapport à l'année précédente).....	81
Figure 32 : Histogramme montrant l'évolution des quantités de biosimilaires vendus en France entre 2008 et 2012	82
Figure 33 : Recommandations Européennes portant sur les biosimilaires	86
Figure 34 : Procédure de démonstration de la comparabilité/similarité.....	87
Figure 35 : Principales Etapes de l'exercice de comparabilité	88
Figure 36 : Différence entre l'exercice de comparabilité (changement d'un processus de fabrication) et l'exercice de similarité (biosimilaire)	90
Figure 37 : Résumé des caractéristiques d'un essai d'équivalence	94
Figure 38 : Résumé des caractéristiques d'un essai de non-infériorité.....	95
Figure 39:Structure du CTD	98
Figure 40 : Résumé des différences du dossier d'enregistrement entre un biosimilaire et un biomédicament	99
Figure 41 : Bénéfices et risques dans les procédures d'avis.....	106
Figure 42 : Vue d'ensemble au niveau international des réglementations appliquées.....	110
Figure 43 : Etudes cliniques recommandées pour les EPOs	117
Figure 44 : EPOs et biosimilaires correspondants autorisés en Europe	118
Figure 45: Design des études de Phase I	121
Figure 46 : Mécanisme d'action des HBPM	127
Figure 47 : Liste des indications approuvées par type d'HBPM	129
Figure 48 : Schéma de dépolymérisation utilisé pour la préparation des HBPMs	131
Figure 49 : Mécanisme d'élimination des mAbs médiée par la cible	136
Figure 50 : Mécanisme d'élimination des mAbs	137
Figure 51 : Biosimilaires du TRASTUZUMAB actuellement en développement.....	139
Figure 52 : Présentation schématique des recommandations pour le développement d'un biosimilaire	143
Figure 53 : Place du biosimilaire.....	144
Figure 54 : Choix de la dose pour une FIM d'un biosimilaire par rapport à la courbe dose-réponse de la référence	150

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemple de biomédicaments commercialisés selon leur classe pharmacologique	44
Tableau 2 : Listes des recommandations ICH pour le développement et la fabrication des biomédicaments	47
Tableau 3 : Classification des biomédicaments en catégorie de risque.....	55
Tableau 4 : Stratégie d'évaluation de l'immunogénicité.....	56
Tableau 5 : Différence des caractéristiques ADME entre molécule chimique et biomédicament	61
Tableau 6 : Date d'expiration des brevets de certains biomédicaments	68
Tableau 7 : Comparaison des coûts de développement d'un générique et d'un biosimilaire	74
Tableau 8: Résumé des analyses qualitatives nécessaires pour démontrer la similarité d'un biomédicament	89
Tableau 9 : Outils analytiques pour évaluer la structure d'une protéine.....	90
Tableau 10 : Résumé des analyses nécessaires pour démontrer la similarité préclinique d'un biomédicament	91
Tableau 11 : Résumé des analyses nécessaires pour démontrer la similarité clinique d'un biomédicament	92
Tableau 12: Résumé des principales recommandations par classe de molécules (non exhaustif)	102
Tableau 13 : Principales similarités et différences entre les recommandations européennes et américaines	109
Tableau 14 : Résumé des réglementations et recommandations portant sur les biosimilaires	111
Tableau 15 : Liste des G-CSF autorisés en Juin 2014.....	121
Tableau 16 : Résumé des études réalisées pour les biosimilaires du NEUPOGEN®	124
Tableau 17 : Principaux Anticorps monoclonaux autorisés en France	138
Tableau 18 : Type d'étude FIM en fonction de la classe pharmacologique	151
Tableau 19: Résumé de la nécessité des études PD par classe pharmacologique	152
Tableau 20: Population cible de la PD par classe pharmacologique.....	153
Tableau 21 : Suivi recommandé pour l'évaluation de l'immunogénicité des biosimilaires	158

INTRODUCTION

A partir des années 1980, l'évolution des biotechnologies et l'utilisation de techniques de plus en plus innovantes ont permis d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques par le développement de médicaments dits « biologiques ». L'évolution des biotechnologies a ouvert de nouvelles possibilités de prise en charge thérapeutique de maladies rares ou pour lesquelles il n'existait que peu de traitement. Depuis une vingtaine d'années de nouvelles molécules innovantes, issues ou produites par des organismes vivants, disposent d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France comme dans le monde (Facteurs de croissance, Anticorps Monoclonaux, Vaccins, médicaments dérivés du sang...).

Les brevets des premières molécules mises sur le marché sont arrivés ou vont arriver à expiration dans les dix années à venir (12 médicaments de référence issus de la biotechnologie tomberont dans le domaine public d'ici à 2020). Tout comme pour les molécules chimiques, il est possible d'entreprendre le développement de médicaments dits génériques.

Cependant, ces biomédicaments « copiés » ne peuvent être réellement considérés comme des génériques : la complexité de la structure, de la production (utilisation de systèmes biologiques, protection intellectuelle des procédés de fabrication) et de leurs modes d'action rend impossible l'obtention d'un biomédicament strictement identique sur le plan chimique au produit de référence. Afin de mieux définir ces molécules semblables, la description des biosimilaires est apparue :

« Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'actions thérapeutiques (...) dès lors qu'un médicament ne peut être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés doivent être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité ou à l'efficacité. » (Directive 2004/27/CE)

Il existe donc des attentes spécifiques des autorités de santé quant à l'évaluation de la sécurité ou de l'efficacité de ces molécules. La méthodologie classique de conduite des essais de bioéquivalence, ainsi que les méthodes analytiques utilisées pour les molécules

génériques sont donc insuffisantes pour le développement des biosimilaires : des données issues d'essais précliniques et cliniques plus complets sont attendues.

Cette thèse aura pour but d'exposer les particularités de ce type d'essai clinique ainsi que les attentes des autorités en charge de leurs mises sur le marché.

Dans les deux premières parties, les caractéristiques et l'environnement réglementaire des biomédicaments seront présentées afin de comprendre et de situer les biosimilaires. La troisième partie présentera les particularités des biosimilaires et le contexte économique qui les entoure. Enfin, au travers de la revue des différentes recommandations des autorités compétentes internationales ainsi qu'une revue bibliographique des essais cliniques réalisés pour des biosimilaires, des lignes directrices seront extraites pour aborder la réalisation d'un essai clinique portant sur un biosimilaire de façon optimale.

CHAPITRE 1

BIOTECHNOLOGIE ET

MEDICAMENTS

Afin d'appréhender les problématiques liés aux biosimilaires, il est nécessaire de comprendre l'origine des biomédicaments, de les différencier des médicaments traditionnels pour comprendre leurs particularités et leur contexte réglementaire.

1. Histoire de la biotechnologie appliquée aux médicaments

L'utilisation des biotechnologies par l'homme remonte à l'antiquité (Brassage de la bière, Tannage). Cependant, le terme « biotechnologie » n'est apparu qu'en 1919 en Europe¹ pour décrire l'utilisation de nouvelles techniques appliquées à la biologie pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques.

Le début de l'utilisation médicale des procédés de biotechnologie a été marqué par la découverte fortuite de la pénicilline par Alexandre Flemming en 1928. Cet antibiotique est un champignon naturellement synthétisé par la moisissure *Penicillium Notanum*. Cependant, la quantité synthétisée directement par cette moisissure dans des conditions normales était largement insuffisante pour permettre de traiter des infections. De nombreuses recherches débutèrent afin de mettre au point des techniques plus performantes pour accroître la production de pénicilline : criblage, sélection de nouvelles souches, changement des milieux de culture et construction d'un nouveau type de fermentateur... Ces recherches sont aujourd'hui considérées comme le point de départ des biotechnologies à visée médicale².

En parallèle, de nombreux travaux de la fin du 19^{ème} siècle (notamment ceux de Louis Pasteur, Robert Koch et Gregor Mendel) ont permis d'aboutir à des progrès spectaculaires dans la connaissance de la génétique et de la microbiologie.

Ces progrès ont été accompagnés de la découverte de la structure de l'ADN (par J.Watson et F.Crick en 1953) et de la synthèse réussie d'ADN recombinant³ (par S.Cohen

¹ Fari M.G, Kralovanszky U.P ; The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky ; International Journal of Horticultural Science 2006, 12 (1): 9–12 ; ISSN 1585-0404

² AMGEN, Introduction à la biotechnologie ; 2009 ; Disponible sur http://www.amgen.be/pdfs/AMG-Biotech_brochure_04-2010_FR-06-05_FINAL.pdf consulté le 3 Mars 2014.

³ ADN recombinant : technique qui consiste à introduire un gène ciblé dans l'ADN d'un organisme hôte qui produira ensuite la molécule d'intérêt.

et F. Boyer en 1974) ; ils ont donné naissance à la biotechnologie moderne telle que définie aujourd'hui :

« Toute technique utilisant des êtres vivants (micro-organismes, animaux, végétaux), généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (médicaments, matières premières industrielles) ou pour l'amélioration de la production agricole (plantes et animaux transgéniques ou O.G.M. [organismes génétiquement modifiés])⁴ ».

La première substance à avoir été entièrement synthétisée par les techniques de biotechnologie est l'insuline. Cette hormone polypeptidique, produite par le pancréas, agit sur les métabolismes protéiques, lipidiques mais surtout sur le métabolisme glucidique (régulation de la glycémie). Initialement, cette hormone était produite par extraction à partir du pancréas de porc ou de bœuf puis purifiée avant d'être administrée aux patients diabétiques. Rapidement, deux questions se sont posées : Comment accroître la production pour faire face à des besoins mondiaux en pleine expansion ? Quel sera l'effet d'un traitement à long terme par une hormone animale ? La recherche d'un procédé plus rentable et permettant de produire des protéines moins allergisantes a ainsi débuté.

En 1978, H. Boyer réussit à appliquer les techniques de biotechnologies modernes en transformant l'insuline porcine en insuline humaine et en la faisant produire par une bactérie *E.coli*. Ces deux insulines différant par un seul acide aminé, il a remplacé l'acide aminé en question en utilisant un processus de catalyse enzymatique. Puis, par réintroduction de cette séquence d'ADN dans le génome de la bactérie, celle-ci a commencé à produire de l'insuline humaine.

L'insuline et les antibiotiques ont ainsi été les premières molécules synthétisées à partir des nouveaux procédés biotechnologiques. C'est en partie par l'étude et les connaissances de ces premières molécules que leurs différences avec les molécules traditionnelles ont été mises en lumière.

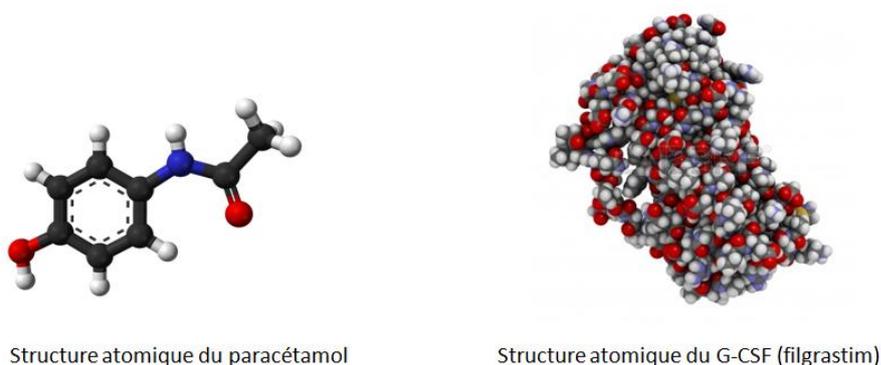
⁴ Définition du dictionnaire Français LAROUSSE

2. Principales différences entre les médicaments traditionnels et les biomédicaments.

Les médicaments traditionnels sont obtenus par extraction à partir de composés naturels (Principe actif d'origine végétal comme l'Acide Acétylsalicylique issu de la reine des prés et du saule) ou synthétisés par des procédés chimiques (comme le paracétamol). Les biomédicaments (médicaments issus de procédés de biotechnologies) diffèrent des médicaments traditionnels par^{5,6,7} :

➤ *Leurs différences de structure : complexité des produits*

Les médicaments traditionnels, tels que le paracétamol, sont obtenus par synthèse à partir d'ingrédients chimiques : on les qualifie de petites molécules en raison de leur faible poids moléculaire⁸ (une centaine de Dalton) (Figure 1). Leurs structures et leurs conformations spatiales sont caractérisables et reproductibles par réactions chimiques.



		Molecular weight (Da)
Chemical drugs	Paracetamol	151
	Rofecoxib	315
	Simvastatin	419
Biopharmaceuticals	Filgrastim	18 800
	Epoetin alfa	30 400
	Rituximab	145 000
	Factor VIII	264 000

Figure 1 : Différences structurales et moléculaires entre une molécule chimique (Paracétamol) et une molécule biologique (Filgrastim)

⁵ Prugnaud J.L, Trouvin J.H. ; Les Biosimilaires ; 2011 ; Edition Springer

⁶ EuropaBio ; Guide to Biological Medicine : A focus on Biosimilar Medicines ; Disponible sur http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf consulté le 6 Mars2014.

⁷ BIOTECCanada ; Démystifier les médicaments biosimilaires : Guide à l'intention des rédacteurs scientifiques ; Disponible sur <http://www.biotech.ca/uploads/biosimilars%20guide%20french%20high%20resolution.pdf> consulté le 6 Mars2014.

⁸ Le poids moléculaire est la somme des masses atomiques des différents atomes constituant une molécule. Il s'exprime en Dalton.

Les biomédicaments sont des protéines, c'est-à-dire des macromolécules constituées par l'association d'acides aminés unis entre eux par une liaison peptidique. Ces médicaments sont donc de grandes molécules, possédant une structure protéique tridimensionnelle avec un important poids moléculaire (supérieur à 10 000 Dalton). Leurs activités dans l'organisme est dépendante de leurs caractéristiques structurales.

Une protéine est d'abord définie par sa séquence d'acides aminés (structure primaire), facilement reproductible. Cet enchainement engendre des contraintes moléculaires (liaisons chimiques, ioniques, électrostatiques ou hydrogènes) qui forcent la protéine à s'organiser dans l'espace (structures secondaires, tertiaires et quaternaires) (Figure 2)⁹. Ces liaisons donnent la structure spatiale de la molécule mais sont très sensibles à des changements de température, d'exposition à la lumière, à leur environnement moléculaire (ions, agents...): les structures secondaires, tertiaires et quaternaires sont ainsi très difficilement reproductibles.

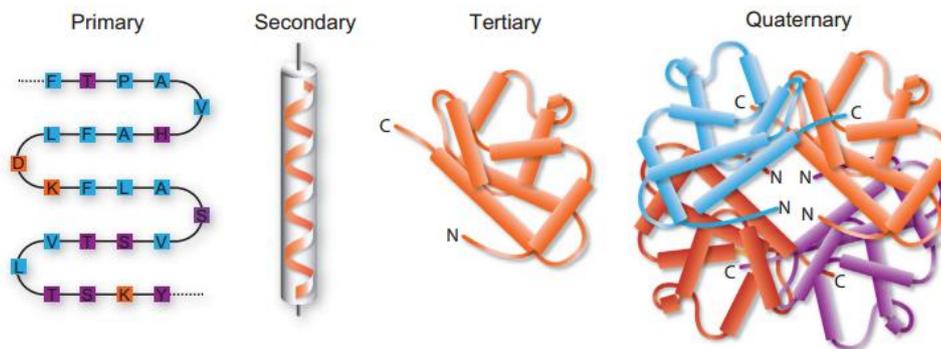


Figure 2 : Structure Spatiale des protéines

D'après Abraham J.

- (1) Structure primaire: ordre des acides aminés le long de la chaîne polypeptidique.
- (2) Structure secondaire: repliement local des acides aminés en hélices, en feuillets, ou en d'autres formes similaires.
- (3) Structure tertiaire: agencement stable dans l'espace de ces hélices et feuillets.
- (4) Structure quaternaire: agencement des sous-unités entre elles, quand la protéine est constituée de plusieurs sous-unités indépendantes (comme l'est par exemple l'hémoglobine).

Ces molécules, du fait de leur structure complexe, peuvent également subir des phénomènes d'agrégation (formation d'agrégat de protéines) et des modifications post-traductionnelles ou maturations (greffe sur des acides aminés de groupements chimiques ou biologiques supplémentaires afin de leur conférer des caractéristiques supplémentaires) comme la glycosylation (Figure 3). Ces phénomènes peuvent avoir des conséquences sur la clairance, la demi-vie d'élimination et l'activité du biomédicament^{10,11}.

⁹ Roger S. ; Biosimilars : How similar or dissimilar are they ?; *Nephrology* ;2006 ; 11, 341-346 ; 1440-1797
¹⁰ KaurChugh P. , Roy V. ; Biosimilars : Current Scientific and Regulatory Considerations ; *Current Clinical Pharmacology* ; 2014 ; 9 ; 53-63 ; 2212-3938

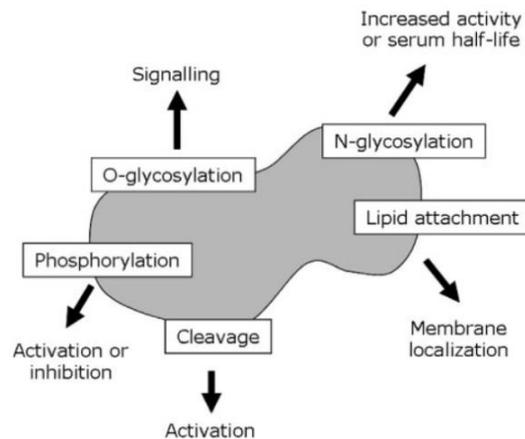


Figure 3 : Modification post-traductionnelle d'une protéine et conséquence fonctionnelle.
D'après Kuhlmann M. et Covic A.

➤ Leurs **micro hétérogénéités** et leurs **variabilités** reliés aux procédés de fabrication :

Les médicaments traditionnels sont synthétisés par des procédés chimiques contrôlés et reproductibles : une entité unique est obtenue (Figure 4). A contrario, les biomédicaments sont fabriqués à partir d'organismes vivants très dépendants de leurs conditions environnementales. La moindre variation, même mineure, peut entraîner des modifications sur le produit obtenu¹². Egalement, les modifications post-translationnelles (maturations) des protéines entraînent des modifications spécifiques à une entité. Ainsi, plusieurs formes finales des biomédicaments sont obtenues formant une population mixte active (formes variantes mais structurellement proches (isoformes)) de la molécule.

On parle de « micro hétérogénéité » intrinsèque des biomédicaments.

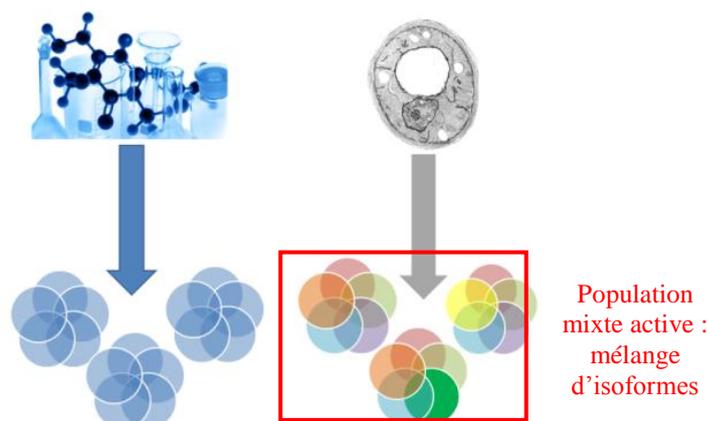


Figure 4 : Illustration de la micro hétérogénéité des biomédicaments

¹¹ Kuhlmann M., Covic A., The protein science of biosimilars ; *Nephrology Dial Transplant* ; 2006 ; 21 (5) ; 4-8

¹² Ciller V. Les Biosimilaires : environnement réglementaire, particularités biologiques et spécificités de l'évaluation de cette récente catégorie de médicament ; Th D Pharm, Marseille; 2011.

A ce mélange d'isoformes s'ajoutent des molécules proches qui n'ont pu être éliminées par les étapes de purification (Figure 5) : c'est ce mélange final complexe qui va être considéré, *in fine*, comme le produit d'intérêt et qui justifie les difficultés de caractérisation des biomédicaments.

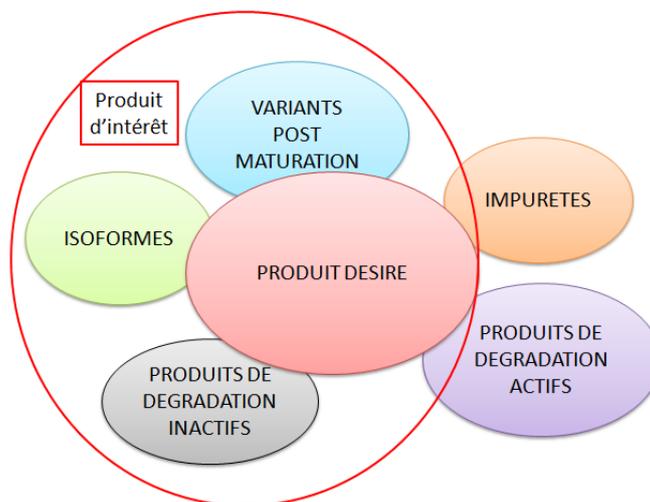


Figure 5: Hétérogénéité et composés présents dans le mélange d'actif

➤ *Leurs Stabilités*

La conformation spatiale des biomédicaments joue un rôle important dans la structure de la molécule et dans l'action que celle-ci aura sur l'organisme.

Celle-ci est dépendante de nombreuses liaisons covalentes ou non covalentes qui peuvent rapidement être modifiées entraînant alors une modification de la molécule.

Les biomédicaments nécessitent des conditions de stockage plus strictes (réfrigérées, protégés de la lumière..) que des molécules chimiques simples. Du fait de leur instabilité, de leur sensibilité aux facteurs environnementaux et de la protéolyse par les enzymes digestives : les biomédicaments ne sont administrés que par voie parentérale.

➤ *Leurs capacités à induire une réaction immunologique : l'immunogénicité*

L'immunogénicité est définie comme la capacité à induire une réponse immunitaire humorale et/ou à médiation cellulaire¹³.

Les molécules chimiques sont généralement trop petites pour être reconnues par le système immunitaire mais les biomédicaments, du fait de leur taille et également de

¹³ Immunité adaptative liée au lymphocyte B et à la production d'anticorps

l'existence d'éléments similaires dans le corps humain (enzyme, protéine), peuvent être reconnus par le système immunitaire humain comme indésirables et ainsi induire une réaction immunitaire.

Les conséquences de cette réaction immunitaire peuvent être une perte de l'efficacité du médicament mais également présenter un risque pour le patient.¹⁴ (Voir Chapitre 2 Partie 2.1).

Du fait de ces différences majeures, les biomédicaments ne peuvent entrer dans la définition générale des médicaments : la clarification de leur définition et de leur statut a rapidement été nécessaire.

3. Classification des produits issus des biotechnologies : le point de vue réglementaire

Le contexte réglementaire entourant ces substances produites à partir de cellules ou d'organismes vivants ou dérivés de ceux-ci est resté flou jusqu'aux années 2000 où la définition de biomédicament ou de médicaments biologiques a été décrite dans les directives européennes¹⁵ et reprise dans le code de la santé publique française¹⁶ :

« Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » Partie I de l'Annexe I de la Directive 2001/83/EC (amendée par la Directive 2003/63/EC).

La définition des biomédicaments englobe ainsi plusieurs catégories de médicaments : antibiotiques, insuline, facteurs de croissance, vaccins... Tous sont produits par des organismes vivants mais ils ne présentent pas tous le même degré de complexité. C'est le cas des antibiotiques qui sont connus depuis plus de 100 ans et qui n'engendrent pas d'interrogations réglementaires ou scientifiques particulières.

¹⁴ FDA ; FDA guidance for Industry : Immunogenicity assesement for therapeutic protein products ; Fev 2013 ; disponible sur <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> consulté le 15/02/14

¹⁵ Directive 2001/83/EC DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain amendée par la directive 2003/63/CE du 25 Juin 2005.

¹⁶ Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique.

La définition des médicaments biologiques selon la directive 2001/83/EC (amendée par la Directive 2003/63/EC) est donc complétée par la phrase :

« Sont considérés comme médicaments biologiques : **les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains** définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 (i.e **médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants** : technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant ; expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ; méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux, **les médicaments de thérapie innovante** définis dans la partie IV de la présente annexe » .

Quatre sous-catégories spécifiques entrent ainsi dans le cadre de cette définition :

- Médicaments immunologiques
- Médicaments dérivés du sang et du plasma
- Médicaments issus de procédés biotechnologiques spécifiques
- Médicaments de thérapies innovantes.

3.1 Les médicaments immunologiques

D'après le paragraphe 4 de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE, on entend par médicament immunologique :

Tout médicament consistant en vaccins, toxines, sérums, ou allergènes:

*a) les **vaccins, toxines ou sérums** recouvrant notamment:*

i) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin antivariolique;

ii) les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité, comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline;

iii) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline anti lymphocytaire;

b) les **produits allergènes** étant tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant.

3.2 Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain

D'après le paragraphe 4 de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE, on entend par médicament dérivé du sang et du plasma humain un *médicament à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés; ce médicament comprend notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine.*

3.3 Les médicaments issus de procédés biotechnologiques particuliers

Les biomédicaments sont caractérisés par 3 approches technologiques¹⁷ principales:

- **la technologie de l'ADN recombinant**
- **l'expression contrôlée des gènes**
- **les méthodes à base d'hybridome.**

Ces techniques sont détaillées ci-dessous car elles sont couramment utilisées pour la production de biomédicament (spécialement la technologie de l'ADN recombinant et les méthodes à base d'hybridome).

¹⁷ Steffen L., Biomédicaments en France, Etat des lieux 2013 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Septembre 2013 ; disponible sur <http://www.leem.org/biomedicaments-en-france-etat-des-lieux-2013> consulté le 10 Février 2014.

3.3.1 Généralités

Les éléments fondamentaux de ces techniques sont basés sur les connaissances de la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (Figure 6) et de l'expression des gènes (Figure 7).

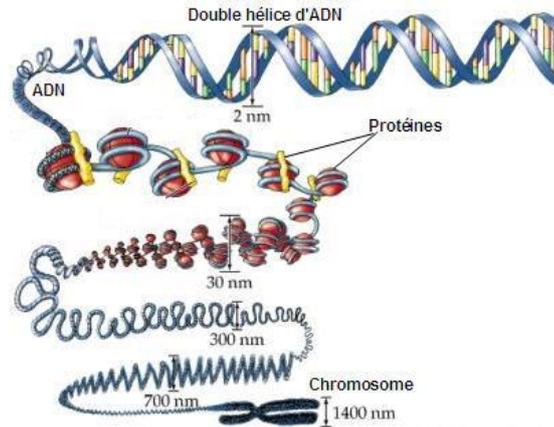


Figure 6 : Structure de l'ADN

Une séquence d'ADN contenant de l'information génétique (information nécessaire à la synthèse d'une protéine) définit un gène.

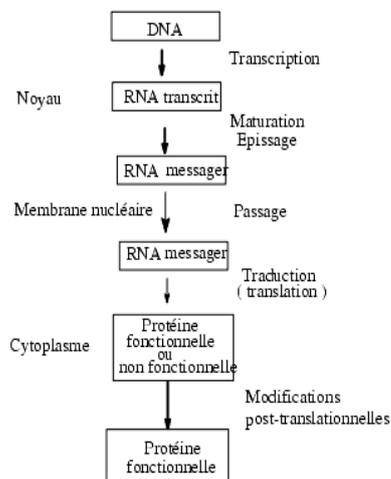


Figure 7 : Etape de synthèse d'une protéine

La première étape d'expression de ce gène est la synthèse d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN) par le mécanisme de transcription (processus par lequel l'information contenue dans un brin d'ADN est copiée en une molécule d'ARN simple brin possédant une séquence de base complémentaire). Les ribosomes parcourent alors cet ARN et réalisent l'étape de traduction (processus par lequel la séquence en acides aminés d'un

polypeptide est synthétisée) donnant le polypeptide (protéine)¹⁸. Ce peptide subira alors des modifications post-translationnelles qui pourront avoir une incidence sur la fonction de la protéine dans l'organisme.

3.3.2 L'ADN recombinant

Comme le montre la Figure 9, la technique de l'ADN recombinant est la principale méthode utilisée et permet la production de la majorité des biomédicaments.

L'ADN recombinant est un ADN doté de séquences nucléotidiques issues de sources différentes :

- le fragment d'ADN d'intérêt : généralement le gène humain,
- l'ADN appelé le « vecteur » qui est une molécule d'ADN capable de se répliquer dans la cellule hôte, généralement des plasmides ou des bactériophages.

Le fragment d'intérêt (gène codant) doit être identifié, isolé, puis coupé par des enzymes de restriction (nucléases qui coupent l'ADN à chaque fois qu'il présente une séquence nucléotidique donnée). Ces fragments sont ensuite insérés dans le vecteur pour former une nouvelle combinaison (Figure 8). Cette nouvelle combinaison d'ADN est ensuite exprimée dans un micro-organisme, dans des cellules animales, végétales ou dans un organisme supérieur.

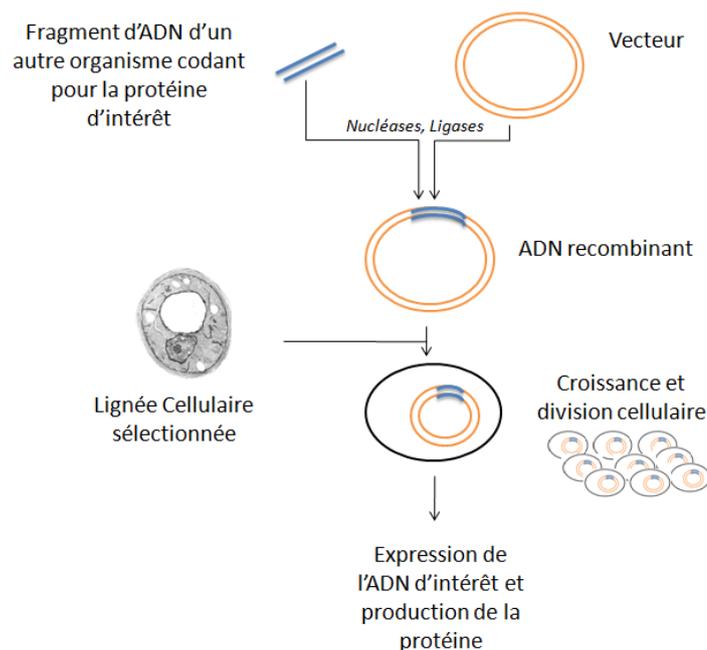


Figure 8 : Technologie de l'ADN recombinant

¹⁸ Hartl D., Jones E ; Génétiques les grands principes 3eme Ed. ; Dunod ; Sciences Sup ; 2003

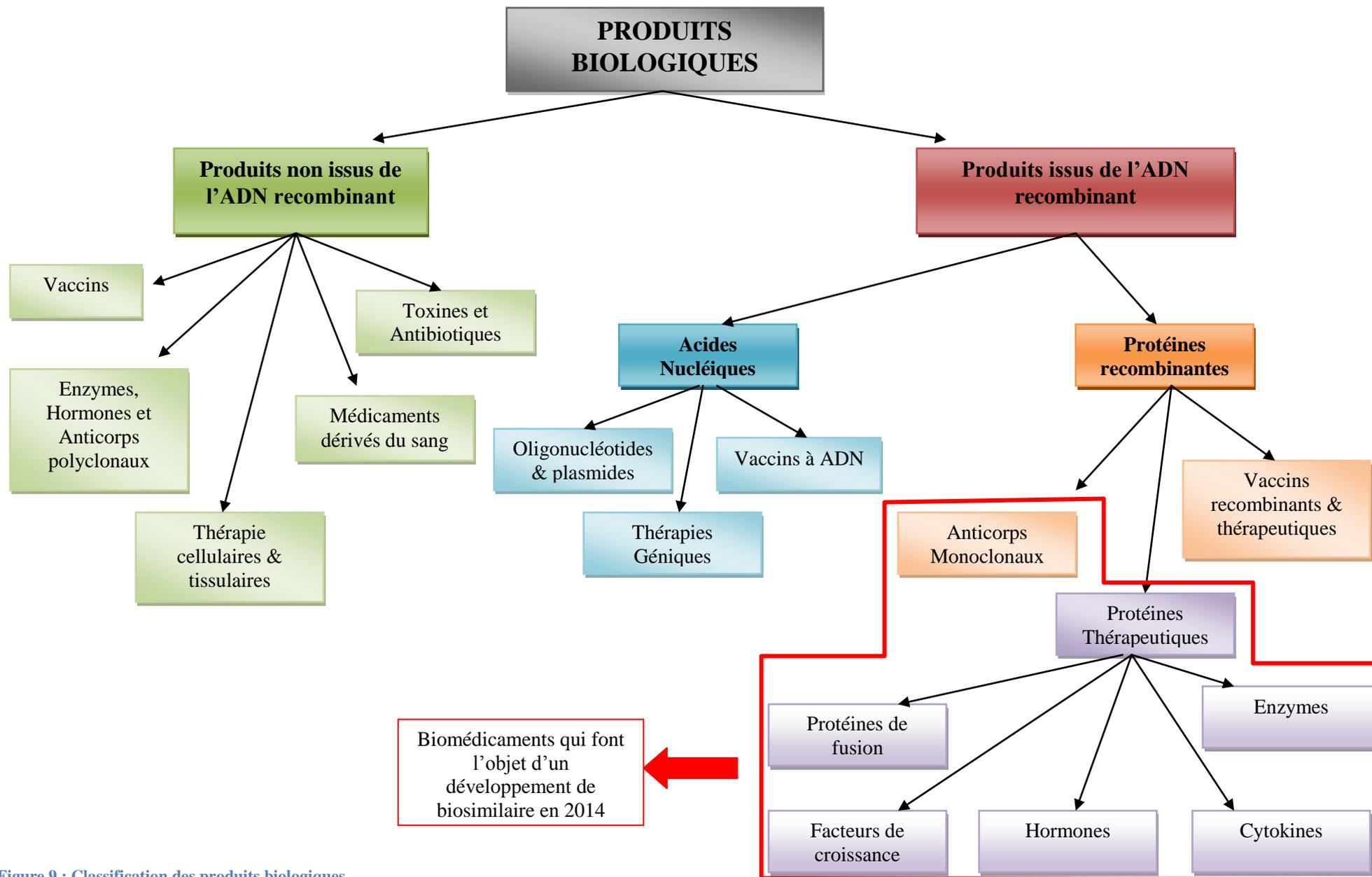


Figure 9 : Classification des produits biologiques

Pour assurer une production optimale et sécuritaire, une lignée cellulaire peut être créée, sélectionnée spécialement pour l'expression de l'ADN. Ces cellules sont mises en culture à grande échelle dans des bioréacteurs afin de leur faire produire la molécule d'intérêt (protéine). Elle est ensuite isolée et purifiée. La dernière étape étant la mise en forme pharmaceutique (formulation, vectorisation et conditionnement).

3.3.3 L'expression contrôlée de gènes

L'expression des gènes est constituée d'un ensemble de processus biologiques et biochimiques : ce phénomène est naturellement contrôlé dans l'organisme afin de n'exprimer à une période donnée que certains gènes nécessaires (par exemple lors de la différenciation cellulaire).

Cette régulation est réalisée tout au long du décodage de l'ADN : au niveau chromatinien, au niveau transcriptionnel, au niveau post-transcriptionnel, au niveau traductionnel et au niveau post-traductionnel (Figure 10).

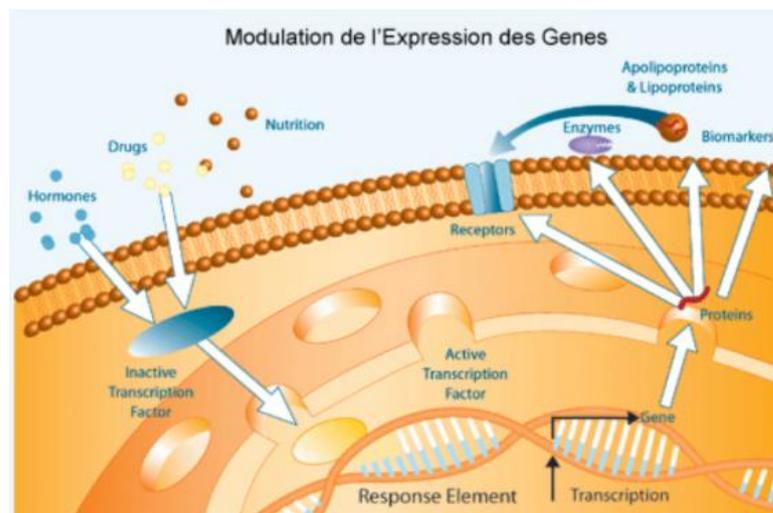


Figure 10 : Illustration de la modulation de l'expression des gènes
D'après <http://genfit.com/fr/science-discovery/capabilities-expertise/expertise-scientifique>

L'expression *contrôlée* de gènes désigne toutes modifications de la régulation naturelle sur ces différentes étapes qui auront pour conséquence un changement de la quantité ou du moment de l'apparence du produit fonctionnel d'un gène.

Depuis de très nombreuses années des médicaments agissant sur l'expression des gènes sont connus (hormones thyroïdiennes, insuline...) mais de plus en plus de médicaments sont synthétisés dans le but d'agir notamment avec les récepteurs nucléaires afin de stimuler ou inhiber l'expression d'un gène (par exemple des anticorps bloquant

l'interaction de la molécule entraînant la cascade cellulaire responsable de l'activation de la transcription).

La thérapie génique (voir 3.4.1), notamment, est considérée comme un mode d'expression contrôlé de gènes car la modification du génome permet un contrôle sur le gène exprimé par un remplacement direct, ou par régulation de la synthèse d'une protéine ayant elle-même un rôle particulier dans la maladie.

3.3.4 Les méthodes à base d'hybridome

Tous les organismes supérieurs ont la capacité de reconnaître les molécules étrangères nocives et disposent comme défense d'un système immunitaire spécifique dont les anticorps constituent la composante humorale. Ces anticorps (Ac_s) ou immunoglobulines (Ig_s) reconnaissent une partie de l'agent infectieux appelé antigène (responsable de la réaction immunitaire) et sont sécrétés par les lymphocytes B (L_B) (plus exactement les plasmocytes qui constituent la différenciation terminale des lymphocytes suite à l'interaction entre l'antigène et le lymphocyte B).

Chaque immunoglobuline est composée de quatre sous-unités identiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères. Cette structure globale est identique pour tous les anticorps mais pour certaines régions des chaînes lourdes ou légères la séquence en acide aminés de la chaîne protéique peut varier : cette caractéristique de la partie variable confère une structure spatiale particulière et très hétérogène (Figure 11).

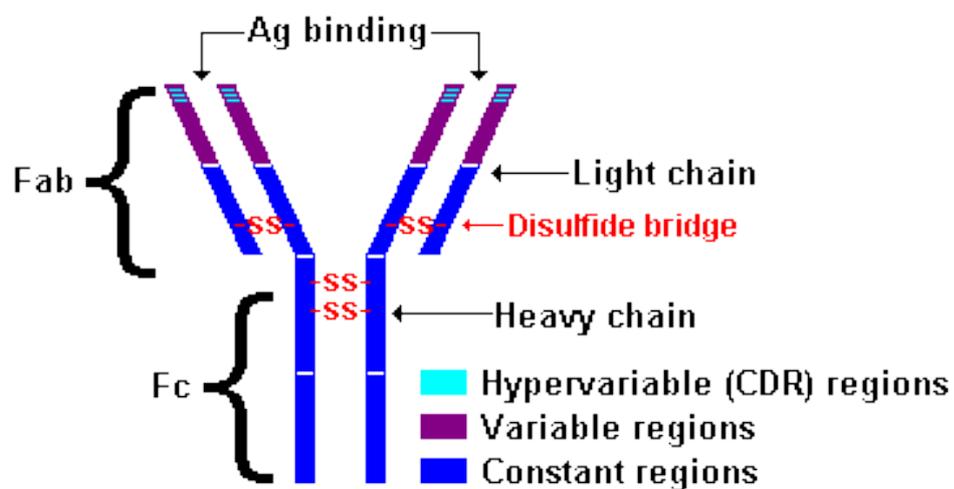


Figure 11 : Structure d'un anticorps

Lors de l'exposition à un antigène, un clone de L_B produisant des anticorps spécifiques à cet antigène prolifère : chaque L_B ne peut produire qu'une immunoglobuline spécifique. Cependant, lors de l'infection des anticorps polyclonaux sont produits : c'est un mélange d'anticorps de sélectivités différentes et dirigés contre différents épitopes¹⁹ d'un même antigène.

En thérapie, les anticorps polyclonaux sont généralement utilisés pour induire une immunité chez les personnes les recevant. Ils sont obtenus à la suite de l'immunisation d'animaux. Une fois les animaux sensibilisés, ils produisent des Ac_s qui sont prélevés puis purifiés avant de les injecter chez l'homme. C'est sur ce principe que se base la vaccination.

Les anticorps monoclonaux quant à eux consistent en un mélange d'anticorps ayant la même sélectivité et activité. Afin d'obtenir ce type d'anticorps spécifiques en laboratoire, il faut se baser sur les techniques des hybridomes.

La première étape de cette technique consiste à immuniser un animal à l'aide d'un antigène donné (**immunisation**). Il faut ensuite prélever sa rate, lieu de production des lymphocytes B, afin de pouvoir les isoler (Figure 12). Ces derniers sont incapables de se multiplier et ne survivent que quelques jours en milieu de culture. Il faut donc les rendre immortels en les fusionnant avec les myélocytes (lymphocytes de cellules tumorales qui possèdent la capacité de se reproduire indéfiniment) : c'est l'**étape de fusion**.

Cette étape de fusion est réalisée par des méthodes physiques (électroporation) ou chimiques (utilisation du polyéthylène glycol) qui entraînent la fusion des deux membranes des cellules. La sélection d'une lignée cellulaire de myélome particulière est aussi importante pour rendre possible cette fusion. Cette étape conduit à la production d'une cellule appelée hybridome qui possède la capacité de synthétiser des anticorps et d'être immortelle.

¹⁹ Déterminant antigénique

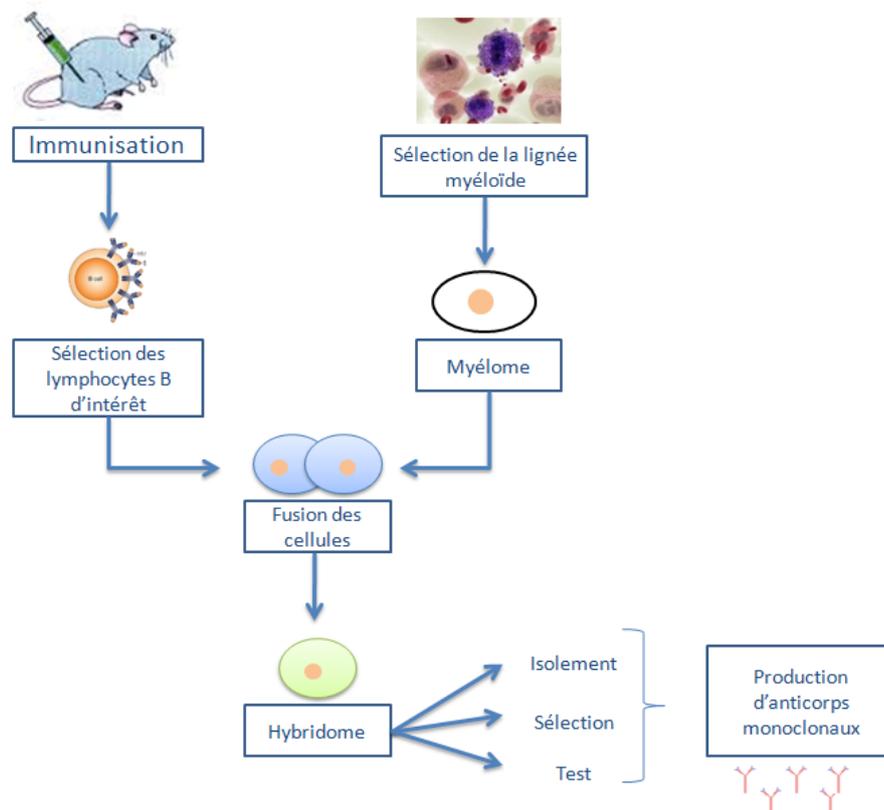


Figure 12 : Procédé d'obtention d'Ac_s monoclonaux

Par la suite, les myélomes non fusionnés sont éliminés et les hybridomes doivent être **sélectionnés** pour ne conserver que ceux produisant les anticorps ayant la spécificité recherchée²⁰. Ils doivent ensuite être clonés afin d'obtenir une quantité suffisante d'anticorps qui permettra la réalisation de tests de type ELISA²¹ et ou d'immunoprécipitation²² afin de vérifier la nature des anticorps produits.

Si les Ac_s produits correspondent à ceux recherchés, l'hybridome est confirmé et la lignée cellulaire est cultivée afin de permettre la production de ces derniers.

²⁰ Nelson P., Reynolds G., Waldrom E., Ward E., ; Demystified ...Monoclonal Antibodies ; *J Clin Pathol : Mol Pathol* ; 2000 Jun;53(3):111-7.

²¹ De l'anglais Enzyme-Linked Immunosorbent Assay : méthode immuno-enzymatique pour la détection et le dosage des anticorps

²² Technique qui permet la précipitation d'un Ag en solution par un Ac_s qui agglutine spécifiquement une protéine particulière.

3.3.5 Complexité de la fabrication

Les trois méthodes citées précédemment ont leurs particularités pour permettre de produire la protéine d'intérêt. Toutes ont pour but la production à grande échelle de cette protéine et ont donc en commun une partie des étapes suivantes^{23,24} (Figure 13):

- Isolement de la séquence d'ADN humaine.
- Insertion de cette séquence dans un vecteur.
- Incorporation au génome de la cellule (bactérie, levure, cellules de mammifère, cellules végétales ou d'insecte) et sélection d'une cellule, qui sera clonée pour la création de la banque de cellules (ce système est appelé le système d'expression) :
 - o Mise en culture d'un clone répondant aux caractéristiques désirées.
 - o Obtention d'une population appelée la banque cellulaire maitresse ou «Master Cells Bank » (MBC) qui est conservée.
 - o Pour assurer la pérennité de cette MCB : création d'une banque cellulaire de travail ou « Working Cell Bank » (WCB) à partir de cellules issues de la MCB.
- Mise en culture des WCB pour qu'elles produisent la protéine d'intérêt (fermenteur ou système de culture cellulaire).
- Récupération du surnageant qui contient la protéine.
- Isolement et purification de la protéine d'intérêt.
- Mise en forme pharmaceutique.

Chaque fabricant possède ses propres MCB et WCB et développe ses propres processus de fabrication (caractéristique de la fermentation ou de la purification), uniques et brevetés. Ces processus étant très sensibles, un contrôle précis est essentiel : quelques 250 essais qualité en cours de fabrication sont nécessaires, au lieu de 50 essais pour des molécules chimiques habituelles. La fabrication d'un biomédicament demande donc un très haut niveau d'expertise technique²⁵.

²³ Roger S. ; Biosimilars : How similar or dissimilar are they ?; *Nephrology* ;2006 ; 11, 341-346 ; 1440-1797

²⁴Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P. ; Manufacturing of Biodrugs : Need for Harmonization in Regulatory Standards ; *Biodrugs* ; 2009 ; 23 (41) ; 217-218

²⁵ Commission Européenne ; Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires ; Document d'information consensuel ; 2013 ; Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_fr.pdf Consulté le 28/07/2014

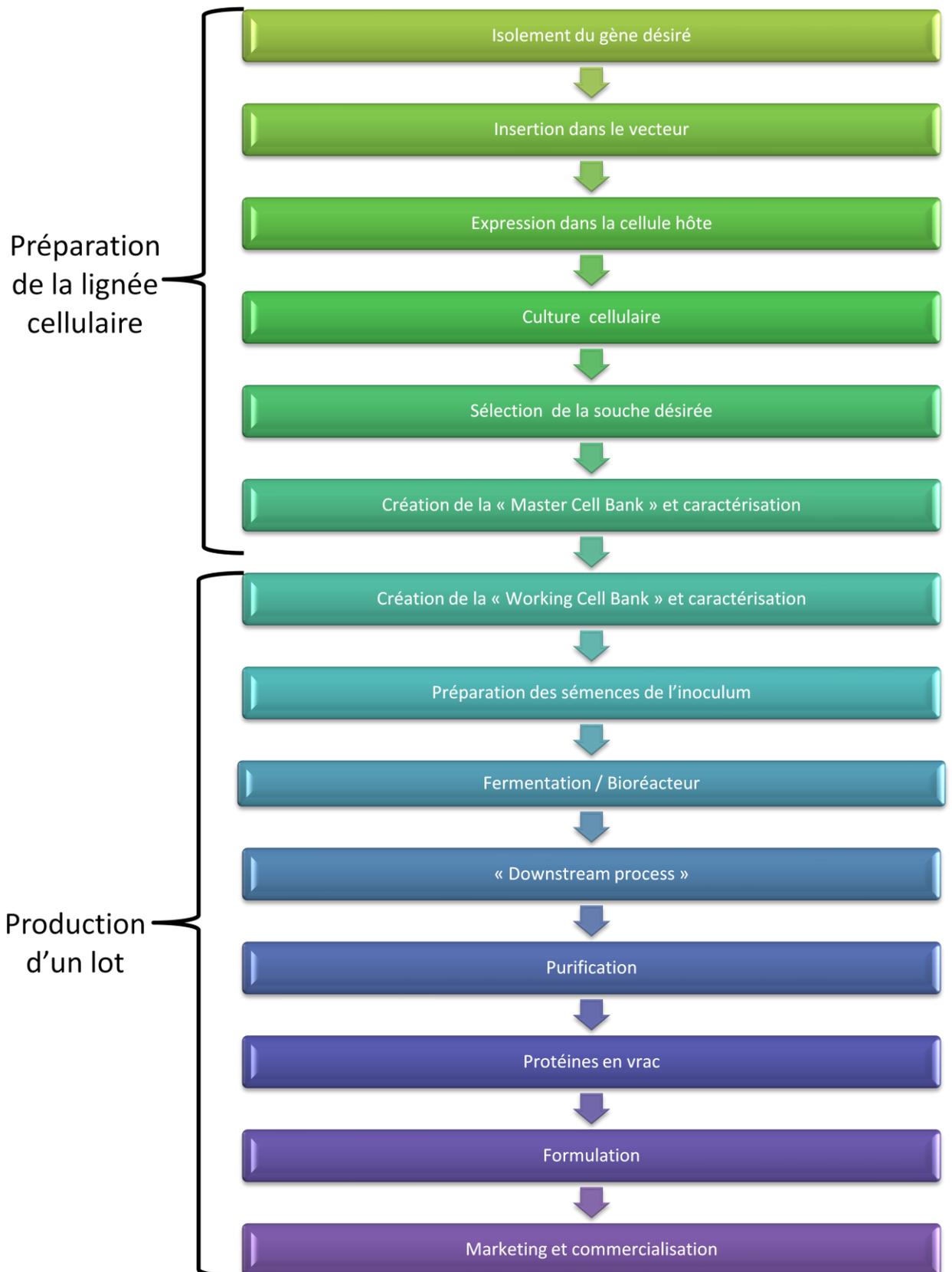


Figure 13: Etape de synthèse d'un biomédicament

3.4 *Les médicaments de thérapie innovante*

Avant 2007, il n'existait pas de cadre juridique pour les médicaments présentant un caractère complexe, novateur ainsi que des spécificités techniques. Les autorités nationales pouvaient décider du cadre réglementaire à appliquer²⁶. L'agence européenne a pallié ces disparités en instaurant la notion de thérapie innovante définie par le règlement N° 1394/2007 du parlement européen.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI)²⁷ sont définis en quatre catégories : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire, les médicaments combinés de thérapie innovante.

3.4.1 *Les médicaments de "thérapie génique"*

Un médicament de thérapie génique est défini par la Directive 2009/120/CE de la commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE²⁸ comme un médicament biologique qui dispose des caractéristiques suivantes :

a) *il contient une substance active qui **contient ou constitue un acide nucléique recombinant** administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;*

ET

b) *son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.*

Le but de la thérapie génique est d'avoir une action par insertion de matériel génique (le « gène médicament ») au sein même de la cellule afin de pouvoir corriger une anomalie du génome ou permettre l'inhibition ou l'activation d'une protéine donnée.

²⁶ Casado M. Les produits frontières : réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire ; Th D Pharm, Grenoble; 2012.

²⁷ RÈGLEMENT (CE) N° 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (J.O.C.E L 324/121 du 10 Décembre 2007)

²⁸ Directive n°2009/120/CEE de la Commission du 14 Septembre 2009 modifiant la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67)

La thérapie génique est basée sur l'exploitation des caractéristiques d'une famille particulière de virus : les rétrovirus. Lors de l'infection d'un organisme par un rétrovirus, celui-ci utilise une transcriptase inverse qui va permettre de copier son génome ARN en une molécule d'ADN double brin. Cette copie est ensuite insérée dans le génome de la cellule infectée : celle-ci survit à l'infection mais contient la copie de l'ARN du virus dans son ADN, cet ADN est ensuite exprimé par le mécanisme cellulaire.

La thérapie génique utilise cette capacité des rétrovirus : un double brin d'ADN d'intérêt est synthétisé *in vitro* et, par l'utilisation de la transcriptase inverse du rétrovirus celle-ci peut être insérée dans une molécule d'ADN de la cellule.

Au sens premier, la thérapie génique est le remplacement d'un gène défectueux, c'est-à-dire une séquence d'ADN, par un gène normal et fonctionnel qui sera à l'origine de la synthèse de la protéine manquante ou défectueuse. Au sens large, la thérapie génique consiste à introduire dans la cellule un gène qui sera à l'origine de la synthèse d'une protéine, pas nécessairement présente dans l'organisme normal, mais susceptible d'avoir, dans des circonstances particulières, un effet bénéfique pour le malade. Dans un sens encore plus large, on entend par thérapie génique toute introduction dans une cellule de matériel génétique, gène, portion de gène, DNA, RNA, oligo-nucléotide, comme moyen thérapeutique.

Il existe trois méthodes de thérapie génique²⁹ :

- La thérapie génique *ex vivo* consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur viral porteur du gène thérapeutique puis à les réintroduire chez le patient.
- La thérapie génique *in situ* consiste à placer directement au sein du tissu cible le vecteur de transfert. Cette technique est expérimentée, notamment, dans les cas de mucoviscidose (transfert de vecteurs dans la trachée et les bronches), de cancer (injection dans la tumeur d'un vecteur portant le gène d'une toxine, par exemple), ou de dystrophie musculaire (injection dans le muscle d'un vecteur porteur du gène de la dystrophine).

²⁹ Serusclat F. ; GÉNOMIQUE ET INFORMATIQUE : L'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique disponible sur <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0205.html> consulté le 10 Mars 2014

- La thérapie génique *in vivo* consiste à injecter le vecteur portant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine ; le vecteur est alors censé atteindre spécifiquement les cellules cibles.

A ce jour, cette thérapie n'a pas d'application clinique approuvée.

3.4.2 Les médicaments de "thérapie cellulaire somatique"

Un médicament de thérapie cellulaire somatique est défini par la DIRECTIVE 2009/120/CE DE LA COMMISSION du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE³⁰ comme un médicament biologique qui dispose des caractéristiques suivantes :

- a) *contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;*
- ET**
- c) *est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.*

3.4.3 Les médicaments "issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire"

Un médicaments issu de l'ingénierie cellulaire est défini par la directive 2009/120/CE de la commission européenne du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE³¹ comme un médicament biologique *qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et qui est présenté comme*

³⁰«Directive 2009/120/CE de La Commission Du 14 Septembre 2009 Modifiant La Directive 2001/83/CE Du Parlement Européen et Du Conseil Instituant Un Code Communautaire Relatif Aux Médicaments À Usage Humain En Ce Qui Concerne Les Médicaments de Thérapie innovante Texte Présentant de L'intérêt Pour l'EEE - LexUriServ.do.»

³¹Ibid.

possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Les cellules ou tissus présentent les caractéristiques suivantes :

*a) les cellules ou tissus ont été soumis à une **manipulation substantielle**, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles **utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.***

*b) les cellules ou les tissus **ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s)** chez le receveur et chez le donneur*

Une manipulation est substantielle si elle entraîne « une modification des propriétés biologiques ou fonction initiale ».

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices. Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellule ou tissu viable et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, sont exclus de la présente définition.

3.4.4 Les médicaments " de thérapie innovante combinées "

Les médicaments de thérapie innovante combinés doivent satisfaire aux conditions suivantes selon le règlement n°1394/2007:

a) Ils doivent incorporer un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE,

Ou

un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,

Et

- b) *leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables,*
Ou
leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

Les biomédicaments, quelque soit leur définition réglementaire, représentent tous une avancée thérapeutique majeure. Ils permettent la prise en charge de maladies graves ou rares, pour lesquelles aucun traitement n'existait : ils représentent donc un marché en pleine expansion.

4. Exemple de biomédicaments

Les biomédicaments sont utilisés pour de nombreuses applications thérapeutiques : le tableau ci-dessous (Tableau 1) résume les principales classes thérapeutiques, leurs modes d'actions et des exemples de molécules actuellement disponibles.

Classe thérapeutique	Sous classe	Activité principale	Principales pathologies ciblées	Exemple de molécule commercialisée
<i>Vaccins</i>	Vivants, Atténués, Recombinant	Immunsation	Prévention des infections virales	AGRIPAL® (vaccin grippal inactivé) GARDASIL® (col de l'utérus) PRIORIX® (rougeole, oreillons, rubéole)
<i>Anticorps Monoclonaux</i>	/	Action très spécifique sur un récepteur ou un tissu, induit des réactions métaboliques ou immunologiques, permet d'amener un agent à son site d'action	Cancer	AVASTIN® (bevacizumab) ERBITUX® (cetuximab)
<i>Hormones Facteurs de croissance</i>	Insuline	Régulation de la glycémie	Diabète insulino dépendant	LANTUS® HUMALOG® (Insuline)
	Somatotropine ou hormone de croissance	Effet anabolisant Induction de la somatomédine (IGF-1) qui stimule la division cellulaire	Retard de croissance	GENOTONORM®
	G-CSF GM-CSF	Stimule la croissance des granulocytes (globules blancs)	Neutropénies	LEUKINE® (sargramostim) NEULASTA® (pegfilgrastim pegillé)
	Erythropoïétine	Stimule la croissance des érythrocytes	Anémie sévère	BINOCRIT® EPREX® (érythropoïétine alpha)
	Gonadotrophine	Stimule la croissance des cellules sexuelles (follicules ou spermatozoïdes)	Stimulation de l'ovulation ou de la spermatogénèse	GONAL-F® LUVERIS®
<i>Autres composant du Système Immunitaire</i>	Interférons	Déclenche une réaction immunitaire	Hépatites B et C (α) Certaines formes de cancer Sclérose en plaque (β)	IMUKIN®
	Interleukines	Modulent l'activité des cellules immunocompétentes	Adénocarcinome rénal métastatique	PROLEUKIN®
<i>Composants du sang</i>	Facteurs de coagulation	Inhibe/active la cascade de la coagulation	Hémophilie	REFACTO®
	Sérum Albumine	Osmolarité du sang Protéine de transport	Restauration et maintien du volume sanguin	AALBUNORM®
<i>Autres</i>	Enzymes métabolique		Déficit enzymatique	MYOZYME® (Aphaglucosidase alpha)

Tableau 1 : Exemple de biomédicaments commercialisés selon leur classe pharmacologique

**CHAPITRE 2 :
PROBLEMATIQUE,
REGLEMENTATION ET
ESSAIS CLINIQUES PORTANT
SUR DES BIOMEDICAMENTS**

Les biomédicaments constituent une classe de médicaments très prometteuse et amenée à être administrée aux patients de plus en plus fréquemment en pratique courante. Néanmoins, les éléments présentés dans le chapitre 1 ont montré que ceux-ci comportaient des différences majeures par rapport aux médicaments traditionnels. Au travers de la présentation des principales problématiques qui découlent de leurs caractéristiques ainsi que des textes réglementaires adaptés/créés pour répondre au mieux à ces problématiques, ce chapitre présente l'impact de ces différences sur la conception et la conduite d'un essai clinique dans le but d'assurer l'apport de données solides pour le profil de sécurité et d'efficacité.

1. Généralités

Malgré des spécificités, la réglementation qui s'applique aux biomédicaments est identique à celle des médicaments chimiques, seuls des textes particuliers viennent compléter celle-ci ou la détailler. Ainsi, du développement jusqu'à la mise sur le marché puis la vigilance, les biomédicaments doivent respecter le contexte réglementaire général ainsi que la réglementation spécifique à leur catégorie.

La complexité du procédé de fabrication, la microhétérogénéité et la variabilité des produits des biotechnologies induisent des risques de contamination (vecteur virale, lignée cellulaire bactérienne, impuretés...) et des challenges pour la qualification, la qualité et la sécurité d'utilisation des produits obtenus.

Afin de prévenir ces risques et de pouvoir assurer la qualité du produit obtenu, des recommandations ICH³² (Tableau 2) ont été émises afin de décrire les principaux tests et validations à mettre en œuvre lors du développement et de la fabrication du biomédicament.

³²Les recommandations ICH (International Conference of Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use) sont issues des réunions d'un Comité international créée en 1990. Ce comité a été créé entre autorités compétentes et industriels venant de l'UE, du Japon et des USA. L'ICH a pour but de développer des règles communes au niveau de ces trois régions dans le monde en matière de médicaments et permettre une meilleure harmonisation internationale pour obtenir des médicaments de meilleure qualité, des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisant et surtout enregistrer de la façon la plus efficace possible avec des coûts raisonnables.

Tableau 2 : Listes des recommandations ICH pour le développement et la fabrication des biomédicaments

<i>Catégorie</i>	<i>Numéro de la recommandation</i>	<i>Date</i>	<i>Sujet principal</i>	<i>Titre</i>	<i>Résumé</i>
<i>Qualité</i>	<i>Q5A</i>	1999	Développement et Fabrication	Viral Safety evaluation of biotechnology product derived from cell lines in human or animal origin	Résume l'ensemble des tests conseillés à chaque étape ou pour chaque lignée afin de qualifier au mieux l'absence de contamination virale.
	<i>Q5B</i>	1995	Développement et Fabrication	Quality of Biotechnological products : analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein product	Analyse du vecteur d'expression de la protéine recombinante pour vérifier que la séquence codante introduite est correctement incorporée et que son expression est maintenue tout au long de la fabrication. Les techniques d'analyse de la protéine et d'analyse des acides nucléiques doivent être combinées. Résume les tests conseillés pour assurer l'intégrité de la protéine recombinante.
	<i>Q5C</i>	1995	Stabilité	Quality of Biotechnological products :stability testing of biotechnological/biological products	Résume l'ensemble des tests conseillés pour assurer la stabilité des produits biotechnologiques dans le temps.
	<i>Q5D</i>	1997	Développement et Fabrication	Derivation and characteristic of cell substrates used for production of biotechnological/biological products	Résume l'ensemble des tests conseillés pour assurer la qualité des substrats utilisés lors de la production de la lignée cellulaire
	<i>Q5E</i>	2004	Développement et Fabrication	Comparability of biotechnological/biological products subjects to changes in their manufacturing process	Résume les informations devant être obtenues et comparées pour assurer qu'un changement dans la procédure n'a pas eu d'impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.
	<i>Q6B</i>	1999	Développement et Fabrication	Specification test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products	Résume les spécifications pour les biomédicaments (liste de critères testés par des procédures analytiques définies auxquels les biomédicaments doivent répondre pour être considérés comme conformes)
	<i>Q11</i>	2012	Développement et Fabrication	Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)	Résume l'approche à adopter pour développer un procédé de fabrication pour un biomédicament (présente les 2 approches existantes) ainsi que les informations devant être présentées dans le CTD
<i>Sécurité</i>	<i>S6</i>	2011	Etude pré clinique	Preclinical Safety Evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	Résume les principaux tests pre cliniques avant et en parallèle du développement clinique devant être réalisés pour des produits issus des biotechnologies, en considérant leurs spécificités.

Encore peu nombreuses (huit en Mai 2014), celles-ci devraient être complétées avec l'évolution des connaissances et des techniques. A ces recommandations s'ajoutent un texte ICH concernant les essais précliniques qui résume les principaux enjeux et tests nécessaires pour assurer au mieux la sécurité des patients dans le cadre des premiers essais cliniques.

De plus, la complexité des dossiers rend leur évaluation plus délicate et nécessite de faire appel à des spécialistes ou des experts (exemple : conseil des biotechnologies en France).

Les autorités ont conscience du fait que l'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques représente un challenge et elles recommandent généralement une implication d'experts en charge des évaluations en amont de la constitution du dossier³³.

C'est également pourquoi l'évaluation de la demande d'autorisation d'essais demande plus de temps : en France par exemple, le dossier est évalué en 90 jours contre à 60 jours pour les autres médicaments ou produits de santé. En l'absence de réponse des autorités le promoteur de l'étude doit considérer le refus implicite et non l'accord implicite.

En Europe, les produits de haute technologie sont soumis à la procédure centralisée³⁴ lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette procédure communautaire est instituée par le règlement (CEE) n°2309/93528, remplacé par le règlement (CE) n°726/2004529. Le but est d'assurer pour ces biomédicaments une évaluation scientifique unique, du plus haut niveau possible, de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des biomédicaments.

Cette évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI, le « Committee for Advanced Therapies »(CAT).

Les biomédicaments sont récents, l'impact de leurs utilisations sur le long terme est encore peu connu. Dans le but de prévenir, analyser, investiguer les évènements qui pourraient survenir dans les années à venir, des bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI ont été publiées pour compléter les bonnes pratiques cliniques (BPC)³⁵ classiques définies par les recommandations ICH «E6: Good Clinical Practice consolidated Guideline »

³³ ANSM ; Procédure de pré-soumission à l'Afssaps de certains essais cliniques-A l'attention des promoteurs d'essais cliniques de médicament ; disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/043d5af5c4fc619d0fa4438dbaa97d7c.pdf consulté le 20 Mars 2014

³⁴ La procédure centralisée : Demande transmise directement à l'Agence européenne. L'AMM octroyée par l'EMA est valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne :il s'agit d'une AMM unique. Elle confère à son titulaire l'ensemble des droits et obligations d'une AMM qui aurait été octroyée par chacun des Etats Membres.

³⁵ Ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des essais cliniques afin de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à l'essai la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats des essais cliniques.

adoptées en 1997. Cette nouvelle guidance souligne l'importance de la traçabilité (de la source au patient et inversement), de la gestion proactive des effets indésirables (mise en place d'une gestion de pharmacovigilance adaptée au risque) et de l'archivage des données pendant 30 ans.

2. Conception d'un essai clinique portant sur les biomédicament

En plus des considérations présentées dans la partie précédente, le promoteur en charge du développement d'un biomédicament doit, lors de la conception d'un essai clinique, anticiper son immunogénicité, ses particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. De ce fait, des précautions supplémentaires doivent être prises lors des premières administrations à l'homme.

2.1 *L'Immunogénicité*

2.1.1 Expression des capacités immunogènes des biomédicaments

De part leurs structures les biomédicaments ont la capacité d'induire des réactions immunitaires et notamment la production d'anticorps spécifiques appelés les « Anti-Drugs Antibody's » ou ADAs³⁶.

Les cellules présentatrices d'antigènes captent le biomédicament, ou les excipients associés et les dégradent en peptides qui vont s'associer aux molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité (CMH) qui assure la fonction de présentation de l'antigène. Le CMH humain est dénommé HLA (Human Leukocyte Antigen). Les lymphocytes T reconnaissent les peptides présentés par le HLA et activent les lymphocytes B qui produisent alors les anticorps spécifiques du peptide présenté.

³⁶ Warnke C., Hermanrud C., Lundkvist M., Fogdell-Hahn A. ; Anti-Drug Antibodies ; Drugs and Therapy Studies ; 2012 ; 2 (11) ; 56-63

Deux conséquences peuvent être observées^{37,38,39,40}.

⇒ *Perte de l'efficacité*

La perte d'efficacité est liée à la production d'ADAs de deux types :

- Neutralisants: ils neutralisent le biomédicament. Cette réaction conduit généralement à une perte de l'efficacité du biomédicament qui est neutralisé sur la durée (mémoire immunitaire). Les conséquences peuvent être graves si le biomédicament a un rôle pour la survie du patient mais également si le biomédicament est une protéine homologue à une protéine existante (une réaction immunitaire croisée peut se déclencher entraînant une réaction immunitaire autologue).
- Liants: ces anticorps vont se lier au biomédicament modifiant la pharmacocinétique du produit (nécessité d'adapter les doses). Ces anticorps induisent une phagocytose du biomédicament ou le déclenchement de l'immunité à médiation cellulaire.

⇒ *Risque pour la sécurité du sujet* :

- Choc anaphylactique (hypersensibilité de type I) : le biomédicament induit une réponse immunitaire généralisée pouvant conduire à des réactions graves pouvant aller jusqu'au décès. Le mécanisme de l'anaphylaxie est basé sur la sensibilisation et de l'implication des IgE mais le mécanisme dans le cadre des biomédicaments n'est pas encore établi.
- Réaction non aiguë : l'hypersensibilité de type III ou « hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns » est, contrairement à la précédente réaction, une hypersensibilité semi-différée (quelques heures) induite par la formation de complexes immuns, produits de l'agrégation d'anticorps et d'antigènes solubles. Ces complexes immuns peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins et

³⁷ Schellekens H., Factors Influencing the Immunogenicity of Therapeutic Proteins ; *Nephrology Dialysis Transplantation* ; 2005 Jun; 20 Suppl 6:vi3-9.

³⁸ Baker M., Reynolds H., Lumicisi B., Bryson C.; Immunogenicity of protein therapeutics : The key causes, consequences and challenges ; *Landes Bioscience* ; December 2010 ; 1:4, 314-322

³⁹ FDA guidance Immunogenicity assesement for therapeutic protein products- Feb2013

⁴⁰ De Groot, A.S. and Scott, D.W, Immunogenicity of protein therapeutics ; *Trends Immunolo* ; 2007 ; 10-1016

particulièrement dans les sites de filtration tels que le glomérule rénal et entrainer localement une inflammation et des lésions tissulaires.

- Réaction croisée à une protéine endogène ou réaction de rupture de tolérance : le système immunitaire humain est tolérant vis-à-vis de ses propres composants ; lors de l'administration de biomédicaments cette tolérance peut être perturbée. Les ADAs formés au contact du biomédicament peuvent avoir pour épitopes des séquences identiques à celles de protéines endogènes. Les ADAs auront donc pour cible le biomédicament mais également des protéines endogènes. La présence d'impuretés ou d'agrégats peut augmenter ce phénomène de rupture de tolérance. C'est un processus long, et apparaissant après plusieurs administrations.

- Syndrome de relargage de cytokines⁴¹ : c'est un syndrome complexe induit par le relargage massif de nombreuses cytokines⁴² du à l'activation de cellules immunitaires ou à l'induction de leur apoptose. Ce syndrome est généralement observé lors de la première administration d'anticorps monoclonaux. Il induit des symptômes allant de la fièvre, des maux de tête jusqu'à des tachycardies, hypotensions, dyspnées sévères.

Le potentiel immunogène des biomédicaments peut être modifié par de nombreux facteurs^{43,44,45} :

⇒ Facteurs liés au **patient** :

- Historique génétique, Allotypie : les différences génétiques (polymorphisme) entre les molécules du CMH des individus se traduisent par des différences d'aptitude à répondre efficacement à une stimulation antigénique donnée. A cet égard, le polymorphisme du complexe HLA conduit à une variabilité interindividuelle à présenter un peptide donné, donc à induire la réponse de lymphocytes T (L_T) spécifiques.

⁴¹Breslin S. ; Cytokine-Release Syndrome: Overview and Nursing Implications ; *Clinical Journal of Oncology Nursing* ; 2007 ; 11 (1) ; 42-47

⁴²Substances solubles de signalisation cellulaires (exemple : Interférons, Interleukines, TNF, CSF)

⁴³AMGEN ; A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations ; http://ashpadvantagemedia.com/downloads/biosimcentral_guidelines.pdf consulté le 17Avril 2014

⁴⁴FDA guidance Immunogenicity assessment for therapeutic protein products- Feb2013

⁴⁵Schellekens H. ; Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins ; *Nephrology Dialyse Transplantation* ; 2005 ; 20 [Suppl 6]: 3-9

- Statut immunitaire lors de l'administration : les patients immunodéprimés ont une réponse moins importante que des patients immuno activés (infections en cours) ou des patients sains (immunocompétents) vis-à-vis du biomédicament.

⇒ Facteurs liés au **produit** :

- Origine du produit.
- Propriété structurale et modification post-translationnelle : les propriétés immunogènes du biomédicament sont conditionnées également par sa pegylation et la glycosylation : les molécules pegylées et glycosylées sont généralement moins immunogènes.
- Procédé de fabrication (étape, pureté, conformation ...).
- Présence d'impureté ou d'agrégat : les agrégats sont des complexes protéiques formés à partir des protéines natives ou des protéines dégradées ou dénaturées. Ce complexe, de haut poids moléculaire, a une structure ressemblante à des microorganismes et accroît ainsi la réponse immunitaire vis-à-vis d'un biomédicament⁴⁶. Les anticorps formés au contact de ces agrégats peuvent soit être dirigés contre l'épitope de la protéine native (perte de l'efficacité du médicament) ou contre la protéine dénaturée et ses composants (pouvant induire des chocs anaphylactiques).
- Conditions de stockage : Les conditions de stockage peuvent également jouer sur la dénaturation de protéines (oxydation...) et ainsi conduire à la formation d'agrégats.
- Interaction avec les produits utilisés pour l'administration : les excipients utilisés dans la formulation comme le «Serum Albumine Humain» (conservateur par diminution des liaisons hydrophobiques permettant de limiter les dégradations chimiques) peuvent s'agréger avec la protéine selon les conditions. De potentielles interactions avec les matériaux utilisées sont également possibles (bouteilles en verre, filtre, seringue...).

La Figure 14 illustre l'impact de variations liées au produit sur l'immunogénicité.

⁴⁶ Rosenberg AS ; Effects of Proteins Aggregates : an immunologic perspective ; *The AAPS Journal* ; 2006; 8 (3) Article 59

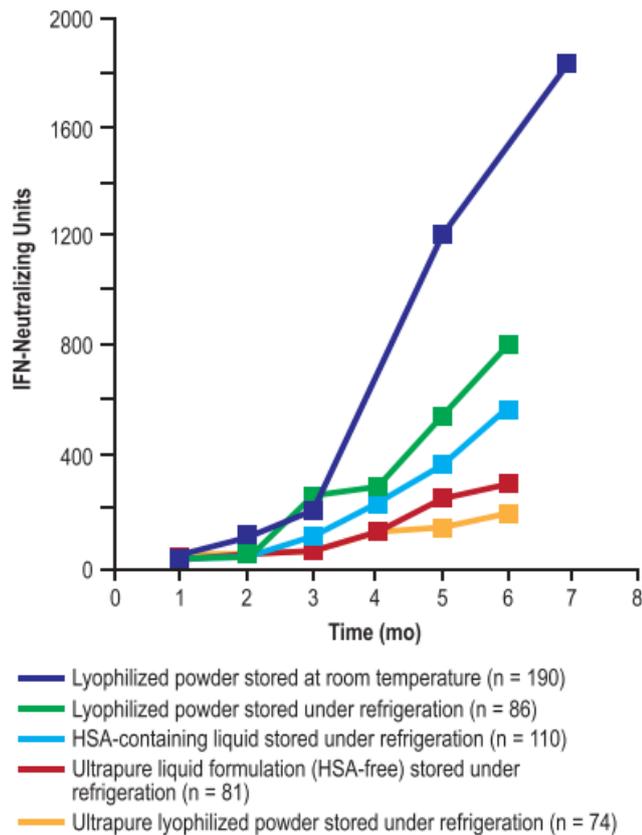


Figure 14 : Immunogénicité observée chez des patients traités par différentes formulations d'Interférons Alpha

D'après Schellekens H.⁴⁷

⇒ Facteurs liés à la **maladie** et au **traitement** :

- Voie d'administration : Les administrations par voie intramusculaires (IM) et sous cutanée (SC) sont plus immunogènes que par voie intraveineuse (IV)).
- Durée et fréquence d'administration : Plus la durée et la fréquence des administrations sont longues plus le risque d'avoir une réaction immunogène est important.
- Interactions médicamenteuses.

L'immunogénicité est le problème de sécurité le plus critique lors du traitement des patients par des biomédicaments car les caractérisations physico-chimiques, les analyses d'épitopes, les analyses sur les animaux ne permettent pas de prédire la réponse chez l'homme⁴⁸. Les premières administrations à l'homme constituent ainsi un risque majeur.

⁴⁷ Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:457-62

⁴⁸ Swann PG, Shapiro MA. Regulatory considerations for development of bioanalytical assays for biotechnology products. Bioanalysis. 2011;3:597-603

2.1.2 *Recommandations pour diminuer les risques liés à l'administration de biomédicaments*

La FDA et l'EMA⁴⁹ ont émis des lignes directrices afin de pouvoir, dans l'état actuel des connaissances, évaluer et atténuer ces réactions en mettant en œuvre des essais les plus sécuritaires et complets possibles. Les deux lignes directrices recommandent une approche basée sur l'évaluation et la gestion des risques : la détermination du risque doit être sur toutes les variables qui peuvent permettre d'anticiper la survenue et l'incidence des ADAs⁵⁰ sur la sécurité du patient mais également sur le produit.

2.1.2.1 Evaluation du risque

Shankar et al. proposent au travers de l'analyse des variables (influentes sur l'immunogénicité : origine du produit, cible, structure identique à une protéine endogène, fonction) une classification à trois niveaux de risque : basse, moyenne et haute (Tableau 3).

⁴⁹ Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology derived therapeutic proteins (2007)

⁵⁰ Shankar G, Pendley C, Stein k ; A Risk Based Bioanalytical Strategy for the Assessment of Antibody Immune Responses against Biological Drugs ; *Nature Biotechnology* ; May 2007 ; 25 (5) ; 555-560

Lower Risk			Medium Risk			Higher Risk
<i>Origin:</i> nonhuman <i>Target:</i> nonhuman protein <i>Structure:</i> not identical to an endogenous protein <i>Function:</i> any	<i>Origin:</i> human or humanized <i>Target:</i> nonhuman protein <i>Structure:</i> not identical to an endogenous protein <i>Function:</i> any	<i>Origin:</i> any <i>Target:</i> human protein <i>Structure:</i> not identical to an endogenous protein <i>Function:</i> not agonistic	<i>Origin:</i> human or humanized <i>Target:</i> human protein <i>Structure:</i> identical, partially or completely, to endogenous protein <i>Function:</i> any <i>Other:</i> administered to subjects with gene deletion or defect	<i>Origin:</i> any <i>Target:</i> human protein <i>Structure:</i> identical, partially or completely, to endogenous protein (includes truncated, mutated and fusion proteins) <i>Function:</i> any <i>Other:</i> administered to subjects with redundant endogenous counterparts	<i>Origin:</i> any <i>Target:</i> human protein <i>Structure:</i> not identical to endogenous protein <i>Function:</i> agonistic	<i>Origin:</i> Any <i>Target:</i> human protein <i>Structure:</i> Identical, partially or completely, to endogenous protein <i>Function:</i> Any <i>Other:</i> Administered to subjects with a unique endogenous counterpart
<i>Examples:</i> Streptokinase, asparaginase, diphtheria toxoid, L-asparaginase, botulinum toxin, and passive vaccines for infectious diseases such as chicken pox	<i>Examples:</i> Antibody drugs designed to bind and inhibit infectious agents such as RSV	<i>Examples:</i> Antibody drugs designed to bind and inhibit proteins such as TNF, CD20, CD25, CD52, α_4 integrin, VEGF	<i>Examples:</i> Human growth hormone	<i>Examples:</i> Interferon β 1a/1b Peginterferon α 2a/2b	<i>Examples:</i> Peptidomimics, agonistic anti-CD28 antibodies, anti-CD3 antibodies, etc	<i>Examples:</i> Anti-hemophilic factor, laronidase, insulin, erythropoietin, GM-CSF, thrombopoietin, etc.
Potential consequences of immunogenicity: - Infusion reaction - Injection-site reaction - Loss of efficacy - Immune-complex disease			Potential consequences of immunogenicity: - Infusion reaction - Injection-site reaction - Loss of efficacy - Immune-complex disease - Possible overstimulation of endogenous mechanisms by product molecules cross-linked by ADA ('superagonist')			Potential consequences of immunogenicity: - Infusion reaction - Injection-site reaction Loss of efficacy - Immune-complex disease - Possible overstimulation of endogenous mechanisms by product molecules cross-linked by ADA ('superagonist') - Neutralization of the endogenous counterpart by autoantibodies, leading to a deficiency syndrome
ADAs, anti-drug antibodies; CD, cluster designation; GM-CSF, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; RSV, respiratory syncytial virus; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.						
^a The classification is based primarily on characteristics of the product and its target, structural identity between the product and a natural (endogenous) protein, product's pharmacological function, and patient characteristics.						
^b The listed drug examples have not been demonstrated to belong in any specific risk category, nor have they necessarily been implicated in immunogenicity-related consequences.						

Tableau 3 : Classification des biomédicaments en catégorie de risque

Cette classification peut servir de base pour estimer l'immunogénicité et la stratégie minimale à mettre en œuvre lors des essais cliniques pour évaluer l'immunogénicité (Tableau 4).

Bioanalytical scheme for lower-risk products	Bioanalytical scheme for medium-risk products	Bioanalytical scheme for higher-risk products
<p>Frequency of sampling within study: More frequently early in the drug program and less frequently (baseline, end of study, and possibly longer term follow-ups) in phase 3 trials</p> <p>Assessment of ADAs: Detection of ADAs through screen and confirmatory immunoassays</p> <p>Characterization of titer/relative concentration of ADAs</p> <p>Consideration of value of mapping ADA reactivity to distinct parts of the drug molecule</p> <p>Characterization of neutralizing activity of ADA positives may be explored as necessary.</p>	<p>Frequency of sampling within study: More frequently early in the drug program and less frequently (baseline, end of study, and possibly longer-term follow-ups) in phase 3 trials</p> <p>Assessment ADAs: Detection of ADAs through screen and confirmatory immunoassays</p> <p>Characterization of titer/relative concentration of ADAs</p> <p>Consideration of value of mapping ADA reactivity to distinct parts of the drug molecule</p> <p>Characterization of neutralizing activity of ADA positives using a target binding inhibition-based neutralizing antibody immunoassay or a cell-based neutralizing antibody bioassay</p> <p>Consider testing NAb against the endogenous protein using a cell-based NAb bioassay.</p> <p>Clinical protocol design: Include clinical monitoring of endogenous factor deficiency, particularly for sole-activity factors/replacement therapies and life-threatening diseases.</p>	<p>Frequency of sampling within study: More frequently throughout all phases of clinical development</p> <p>Assessment of ADAs: Detection of ADAs through screen and confirmatory immunoassays</p> <p>Characterization of titer/relative concentration of ADAs. Consider real-time IR bioanalysis for the program.</p> <p>Consideration of value of mapping ADA reactivity to distinct parts of the drug molecule. In the absence of a validated neutralizing antibody assay, the antigenic reactivity data could indicate neutralizing potential and preclude (to be decided for each patient) further treatment.</p> <p>Characterization of neutralizing activity of ADA positives using cell-based neutralizing antibody bioassay, and a target binding inhibition-based neutralizing antibody immunoassay if one is also available</p> <p>If a neutralizing antibody assay is more sensitive than the screening immunoassay, all samples should also be tested using the neutralizing antibody assay.</p> <p>Clinical protocol design: Include clinical monitoring of endogenous factor deficiency, particularly for sole-activity factors/replacement therapies and life-threatening diseases.</p> <p>Consider sequential patient dosing rather than classic cohort model for first-in-human studies.</p>

ADA, anti-drug antibody; IR, immunoreactivity; NAb, neutralizing antibody.

Tableau 4 : Stratégie d'évaluation de l'immunogénicité

Ces recommandations peuvent être suivies lors de la mise en œuvre d'un essai et quelque soit le niveau de risque il est important de détecter et de caractériser les ADAs.

2.1.2.2 Détection des ADAs

Une baseline doit être réalisée avant la première administration, qui sera accompagnée de dosages fréquents lors des premiers essais. Pour la suite du développement clinique, la durée et la fréquence des dosages des anticorps sont dépendants de la durée et la fréquence d'administration du produit. Il est nécessaire de conserver une banque de sérum de ces ADAs afin de pouvoir réaliser de futurs essais plus précis lorsque ceux-ci seront disponibles.

Egalement, dans son Draft de Guidance⁵¹ la FDA recommande une approche à plusieurs niveaux pour l'analyse des échantillons (Figure 15):

- *Screening assays* : Un premier essai rapide, mais très sensible doit être mis en œuvre pour détecter la présence d'ADAs (test de liaison ou Binding antibodies) dans les échantillons sanguins des patients (test ELISA ou RAI (radioimmuno-essais par exemple)). Ces techniques

⁵¹ Assays development for immunogenicity testing of therapeutic proteins

ne permettent cependant pas de détecter le pourcentage d'AC_s liants ou neutralisants⁵² et beaucoup de ces tests peuvent révéler être des « faux positifs ».

- Les échantillons positifs doivent donc être alors testés par des analyses complémentaires compétitives (*confirmatory assay*) afin de confirmer que l'anticorps produit est lié au biomédicament lui-même et non à un des composants du réactif, qu'il soit liant ou neutralisant.
- Enfin, la titration permettra d'évaluer la quantité d'anticorps et le test de neutralisation permettra d'estimer la capacité de ces anticorps à neutraliser le produit.
- De plus, ces tests devraient être complétés par des tests permettant d'évaluer l'isotype et l'épitope des Ac_s produits.

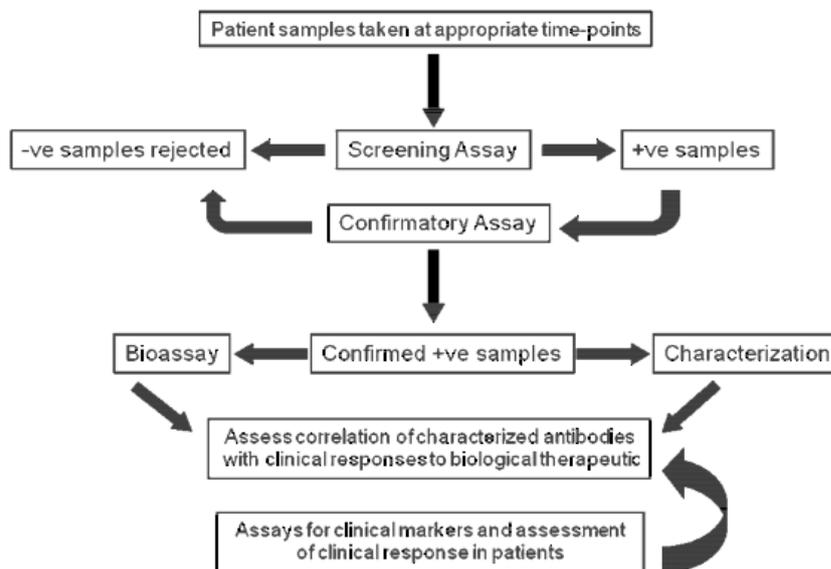


Figure 15: Exemple de stratégie pour la détection et la caractérisation des AC_s, présentée dans les lignes directrices européennes

Les Ac_s produits neutralisants ou liants peuvent avoir un effet sur le profil pharmacocinétique du produit (clairance médiée par la réponse immunitaire) : il est important de coupler des études pharmacocinétiques à ces essais immunologiques pour évaluer la corrélation entre la production d'Ac_s et le devenir du biomédicament dans l'organisme.

Enfin, la relation doit être faite avec la pharmacodynamie et le mécanisme de développement des ADAs investigué pour permettre de nouvelles stratégies de développement.

⁵²Warnke C., Hermanrud C., Lundkvist M., Fogdell-Hahn A.; Anti-Drug Antibodies; Drugs and Therapy Studies; 2012; 2 (11); 56-63

2.1.2.3 Choix de la population

Associé à l'évaluation des ADAs, le choix de la population doit se baser sur un rationnel strict car le statut immunitaire, l'âge des sujets choisis peuvent jouer un rôle dans l'apparition d'une réaction immunogène. Ainsi, des sujets en bonne santé d'âge moyen ne représentent pas forcément une population adaptée au biomédicament testé.

Si possible, le choix de la population doit s'accompagner d'une étude « HLA mapping⁵³ » pour définir les populations avec des risques élevés.

De plus, il est important que tout l'historique allergique mais également médicamenteux (traitement par des biomédicaments) soit clairement établi afin de pouvoir connaître les risques de réactions croisées ou de sensibilisations.

2.2 *Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique*

2.2.1 *Connaissance PK/PD des biomédicaments*

La pharmacocinétique (PK) se réfère à l'étude du devenir des molécules après leur administration et se divise en quatre étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME). La pharmacodynamie (PD), quant à elle, étudie l'effet de la molécule sur l'organisme (Figure 16).

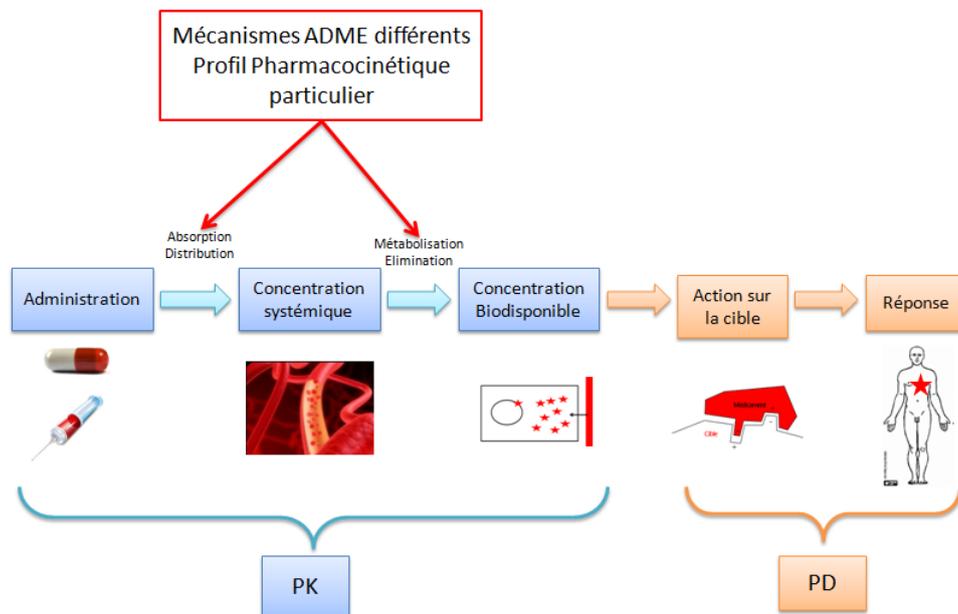


Figure 16 : Schéma représentant la PK/PD d'un médicament

⁵³ Etablir la "cartographie", les spécificités du complexe HLA.

Contrairement aux petites molécules, pour lesquelles les mécanismes ADME sont connus et évaluables par des techniques robustes, l'évaluation de la PK des biomédicaments présente des problématiques encore non résolues⁵⁴.

L'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des biomédicaments sont ainsi plus complexes et très différentes des mécanismes habituellement connus (comme l'effet de premier passage hépatique ou l'élimination rénale)^{55,56,57,58} (Figure 17) entraînant des profils pharmacocinétiques dissemblables.

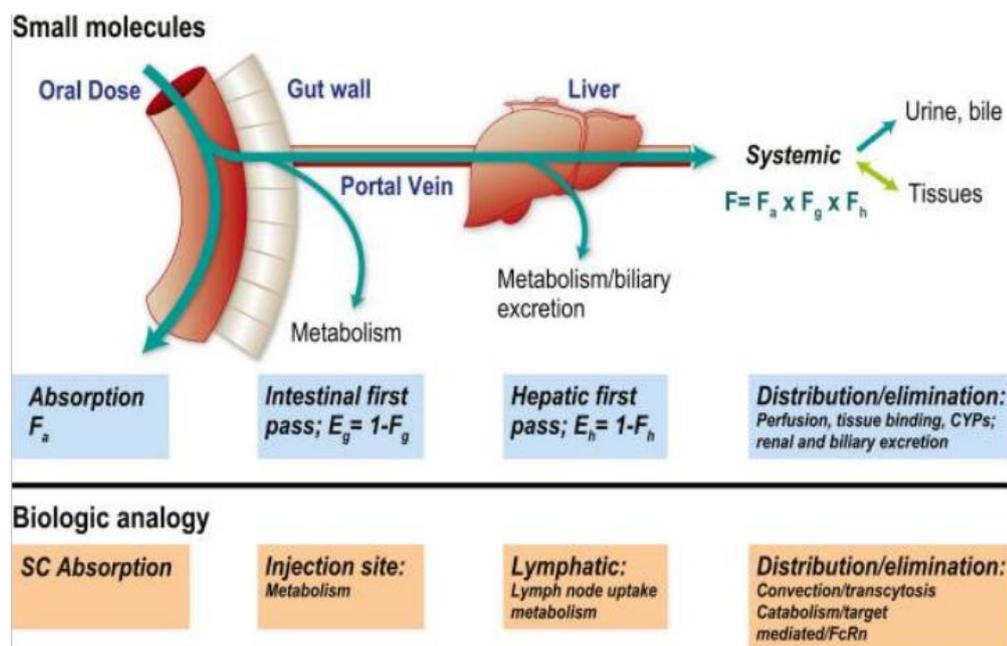


Figure 17 : Analogie entre les mécanismes ADME pour les molécules chimiques et les biomédicaments (F) correspond à la biodisponibilité. D'après Prueksaritanont T. et Tang C.

- Au niveau de l'**absorption** des biomédicaments : l'absorption est dépendante de la voie d'administration. De part la nature des biomédicaments, les conditions d'administration (température, exercice...) ont une forte influence sur l'absorption. Leur entrée dans la circulation systémique se fait via le système lymphatique (molécule large) et non directement via le système sanguin. Dans ce système lymphatique, les biomédicaments sont sujets à la protéolyse : leur biodisponibilité est ainsi plus faible que celle des médicaments traditionnels.

⁵⁴Vugmeyster Y., Xu X., Theil F.P, Khali L., Leach M. ; Pharmacokinetics and toxicology of therapeutics protein : Advance and challenges ; *World Journal of Biological Chemistry* ; 2012 April 26 ; 3(4) : 73-92 ; 1949-8454

⁵⁵ Baumann A. Early Development of Therapeutics Biologics-Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism* ; 2006 ; 7(1) ; 15-21 ; 1389-2002

⁵⁶Supersaxo A., Hein W.R. Steffen H. ; Effect of Molecular Weight on the Lymphatic Absorption of Water-Soluble Compounds Following Subcutaneous Administration ; *Pharmaceutical Research* ; 1990 Feb;7(2):167-9.

⁵⁷ Zhao L., Ren T., Wang D. ; Clinical Pharmacology considerations in biologics development ; *Acta pharmacologica Sinica* ; September 2012 ; 33 ; 1339-1347

⁵⁸Prueksaritanont T., Tang C. ; ADME of biologics- What Have We Learned from Small Molecules ? ; *The AAPS Journal* ; September 2012 ; 14 (3) ;410-419

- Au niveau de la **distribution** des biomédicaments : les médicaments traditionnels peuvent se distribuer dans n'importe quel organe ou tissu car leur petite taille leur permet de facilement traverser les membranes capillaires (transports passif (diffusions)). A l'inverse, les biomédicaments doivent utiliser des mécanismes spécifiques comme l'endocytose, la pinocytose ou des transporteurs... Ces mécanismes limitent la distribution, qui est ainsi plus lente.
- Au niveau de **la métabolisation** : les biomédicaments ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique⁵⁹ : leur métabolisation est dépendante de leur structure, de leur charge et taille... De nombreux sites peuvent intervenir dans leur métabolisation (reins, foie, système sanguin, site d'injection...) car ils sont métabolisés par des systèmes cellulaires (comme lors de la phagocytose). Ces systèmes cellulaires les dégradent en acide aminés, difficilement caractérisables par les techniques analytiques actuellement disponibles. Ces acides aminés peuvent, de plus, être réutilisés pour la biosynthèse de protéine endogène.
De nombreux mécanismes jouent sur cette métabolisation (liaison à des protéines plasmatiques, influence de la réponse immunitaire, liaison aux récepteurs, influence de la glycosylation...) rendant la métabolisation et l'élimination peu prédictibles et très variables d'un biomédicament à l'autre.
- Au niveau de **l'élimination** : l'élimination des médicaments traditionnels est principalement rénale, sous forme inchangée. L'élimination des biomédicaments n'est généralement pas faite par cette voie rénale (dégradation par les systèmes cellulaires).

Le Tableau 5 résume ces différentes caractéristiques.

⁵⁹ Dégradation en métabolites identifiables par des méthodes analytiques par l'intervention des cytochromes

	Molécules chimiques et petites molécules	Biomédicaments
Absorption	Voie Orale	Voie parentérale SC, IV, IM
	Entrée rapide dans la circulation systémique au travers des vaisseaux sanguins	Molécules larges qui entrent dans la circulation systémique via le système lymphatique
	Biodisponibilité importante	Biodisponibilité faible due à la protéolyse dans le système lymphatique et interstitiel.
	Peu dépendant du sujet et des conditions d'administration	Très dépendant du sujet, des conditions d'administration : température, co-administration, excipient, lieu d'injection, exercice...
		T_{max} plus long
Distribution	Rapide dans tous les tissus /organes	Limitée au plasma/fluide extracellulaire
	Transports passifs (diffusion)	Mécanismes spécifiques : endocytose, pinocytose ou transporteur spécifique, protéine de liaison.
		V_d plus faible
Métabolisation/Élimination	Métabolisation par le foie/les intestins (effet de 1 ^{er} passage). Action des cytochromes dans la métabolisation	Métabolisation par des systèmes cellulaires : phagocytose, catabolisme...
	Dégradé en métabolites actifs et non actifs facilement identifiable par des méthodes analytiques	Dégradé en acides aminés endogènes Métabolites non identifiables par la limite des méthodes analytiques actuellement existantes.
	Indépendant de protéine de liaison	Influencable par la liaison à certaines protéines plasmatiques
	Élimination rénale, forme inchangée ou métabolites	Pas/peu d'élimination rénale sous forme inchangée ⁶⁰
	Pas de réponse immunitaire sauf exception	Influence de la réponse immunitaire : - ADAs neutralisants : augmentation de la clairance - Liaison aux récepteurs FcRn : protection de la dégradation - Liaison aux récepteurs Fcγ : activation de la dégradation
	Pas de glycosylation et de pegylation, ou autres modifications post translationnelle	Influence de la Glycosylation et Pegylation

Tableau 5 : Différence des caractéristiques ADME entre molécule chimique et biomédicament

T_{max} = Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

V_d = Volume apparent de distribution : constante de proportionnalité qui relie la quantité de médicament présente dans un compartiment à sa concentration plasmatique à un instant donné.

⁶⁰ Vugmeyster Y, DeFranco D, Szklut P, Wang Q, Xu X. Biodistribution of [125I]-labeled therapeutic proteins: application in protein drug development beyond oncology. *J PharmSci* ; 2010; 99 1028-1045

Ainsi, lors des études pré cliniques, les principes pharmacocinétiques utilisés pour prédire le profil de la molécule ne sont pas systématiquement applicables.

2.2.2 *Recommandation pour l'évaluation ADME*

La détermination de la première dose administrée à l'homme est faite en partie par l'évaluation de la relation PK/PD sur les modèles pré cliniques in vitro/in vivo.

Cependant, la difficulté avec les biomédicaments est de trouver une espèce animale pertinente pour avoir une similarité de réponse avec l'homme (Mécanisme ADME et liaison/action du biomédicament semblables, biomarqueurs identiques...). En raison de la spécificité de chaque espèce, les études chez l'animal sain doivent être complétées par des études chez des animaux génétiquement modifiées (sur exprimant la cible par exemple) ou atteints de la pathologie afin de mimer au mieux l'activité pharmacologique chez l'homme.

L'étude clinique de Phase I doit comprendre une étude de PK descriptive (appelée étude non-compartimentale) complète et, en raison de la complexité des mécanismes ADME, il est également recommandé de réaliser plusieurs modélisations PK/PD.

La modélisation, permet des interprétations à l'aide calculs mathématiques complexes pour extrapoler les résultats descriptifs à des conditions non-observées.

Il est nécessaire dans le cas des biosimilaires d'utiliser plusieurs modélisations pour évaluer au mieux les caractéristiques ADME :

- modélisation compartimentale : l'organisme est considéré comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre.
- modèle physiologiques PBPK⁶¹(permet le lien entre les paramètres in vitro/in silico et les paramètres in vivo sur des bases physiologiques (débit de perfusion des organes, poids des organes, etc...) et doit permettre de simuler et prédire les taux circulants pour une dose déterminée)...Le modèle PBPK sur corps entier est particulièrement recommandé pour les Ac_s car les modélisations traditionnelles peuvent avoir des applications limitées.

Ces modélisations permettront de compléter les données afin de déterminer la dose optimale pour la suite du développement clinique.

⁶¹Modèle pharmacocinétique physiologique qui repose sur une description anatomique et physiologique du corps, et sur la biochimie du métabolisme.

2.3 *Choix des doses pour les premières administrations à l'homme*

2.3.1 *Problématique du calcul habituel de la dose*

Généralement, le calcul de la dose pour la première administration à l'homme est réalisé à partir de la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level⁶²) chez l'espèce la plus sensible pour obtenir l'HED (Human Equivalent Dose ou Dose Equivalente chez l'Homme). Un facteur de sécurité est appliqué afin d'obtenir la MRSD (Maximum Recommended Starting Dose)⁶³. La limite de cette méthode est l'application d'un facteur de sécurité arbitraire pour assurer la sécurité de la dose de départ⁶⁴.

Cette méthode n'est pas suffisante pour les biomédicaments car les modèles animaux ne sont pas assez pertinents pour prédire la pharmacocinétique (réaction immunogène spécifique à chaque espèce) et la toxicologie chez l'homme.

2.3.2 *Recommandations pour les biomédicaments*

La recommandation la plus récente de l'EMA⁶⁵ sur le sujet suggère de déterminer la MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level⁶⁶ : c'est-à-dire la dose minimale pour laquelle un effet biologique est observé) (Figure 18) par l'intégration de :

- toutes les données pharmacologiques, de sécurité et d'efficacité, notamment des études du taux d'occupation du récepteur, des études de la liaison à la cible, des études de concentration/réponse sur des cellules humaines in vitro
- des études de dose/exposition-réponse à des doses thérapeutiques chez l'espèce animale la plus adaptée, associées à des modélisations PK/PD.

L'EMA recommande l'utilisation des deux approches (NOAEL/MABEL) en parallèle pour déterminer la MRSD.

⁶² Dose sans effets toxiques observable c'est-à-dire la dose la plus élevée d'une substance pour laquelle aucun effet toxique n'est observé.

⁶³ Lloyd P ; Challenges in early clinical development of biologics : Mars 2011 [revue électronique] ; Mars 2011 ;disponible sur http://www.pharma.be/assets/files/2309/2309_129520955506916441.pdf consulté le 20/06/2014

⁶⁴ Balaji M., Use of pharmacokinetics/pharmacodynamic modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics ; British Journal Of Clinical Pharmacology ; December 2008 ; 67:2 ; 153-160 ; 1365-2125

⁶⁵ EMA.Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human clinical trials with investigational medicinal products.London. EMA 2007.

⁶⁶ Dose/Exposition minimale prévue pour produire un effet biologique acceptable

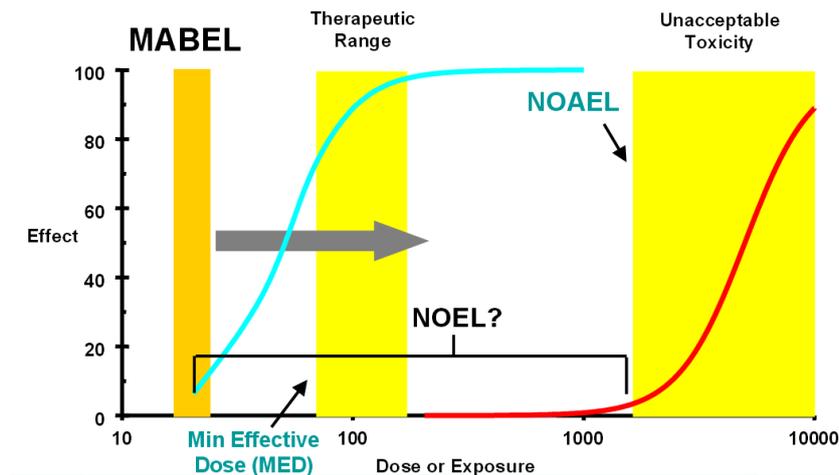


Figure 18 : Représentation de la relation Dose/Réponse

La FDA⁶⁷ se base sur une approche semblable constituée de 5 étapes :

- Détermination NOAEL
- Conversion de la NOAEL en HED
- Sélection de l'HED chez l'espèce animale la plus adaptée
- Application d'un facteur de sécurité pour obtenir la MSRD
- Ajuster la MSRD avec la PAD (Pharmacologically Active Dose) pour déterminer la dose de la première administration.

La plupart des autorités ont appliqué une approche similaire de celles de l'EMA et de la FDA⁶⁸.

Une approche par des doses fixées est généralement appliquée pour les petites molécules, alors qu'une approche par des doses adaptées au poids du sujet est appliquée pour les biomédicaments. Deux études rétrospectives^{69,70} ont tenté d'évaluer le bénéfice de dose fixée par rapport à des doses adaptées au poids : elles ne montrent aucun avantage de l'une ou de l'autre approche de façon globale. D'après ce résultat, il peut être recommandé de débiter par des doses fixées (avantages quant aux coûts, à la préparation et aux risques d'erreurs) pour les phases I et II. Par la suite, une évaluation globale de l'influence de la masse corporelle sur la PK/PD devrait être réalisée pour optimiser le choix de dose pour la phase III.

⁶⁷FDA. Guidance for industry : Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, Rockville MD : FDA, 2005.

⁶⁸ Zhao L., Ren T., Wang D. ; Clinical Pharmacology considerations in biologics development ; *ActapharmacologicaSinica* ; September 2012 ; 33 ; 1339-1347

⁶⁹ Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J ClinPharmacol* 2009; 49: 1012-24.

⁷⁰ Zhang S, Shi R, Li C, Parivar K, Wang DD. Fixed dosing versus body size-based dosing of therapeutic peptides and proteins in adults. *J ClinPharmacol* 2012; 52: 18-28

2.4 Autres recommandations

2.4.1 Interactions médicamenteuses

L'évaluation des interactions médicamenteuses in vitro/in vivo chez l'animal sont peu prédictives (mécanisme d'élimination spécifique à l'homme avec intervention du système immunitaire). De ce fait, une étude clinique portant sur l'évaluation des interactions est une étude de routine à intégrer dans le développement du biomédicaments. Cette étude doit être réalisée chez des patients, de façon séquentielle (pas d'étude croisée en raison de la longue demie vie des biomédicaments) ou peut être intégrée à une étude de phase II ou III.

2.4.2 Etude QT

Les études cliniques dites « étude QT » ont pour but d'évaluer l'effet d'un nouveau médicament sur la prolongation de l'intervalle QT au niveau de l'électrocardiogramme. Cet intervalle correspond à la durée de la contraction cardiaque. Un médicament entraînant une prolongation de cet intervalle QT est un facteur de risque de troubles du rythme cardiaque (torsade de pointe, fibrillation auriculaire...) pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il n'existe pas de recommandation quant à la réalisation de ce type d'étude pour les biomédicaments (notamment pour les Ac_s). Pour autant, il est recommandé lors des premières administrations à l'homme de réaliser une surveillance étendue de l'électrocardiogramme (ECG) afin de s'assurer qu'une étude QT n'est pas nécessaire.

L'ensemble de ces recommandations pour le développement clinique des biomédicaments est apparu récemment, après la mise sur le marché de nombreux biomédicaments. Elles continuent à évoluer et à s'enrichir, notamment par les études post-marketing réalisées, par l'évolution des connaissances et des techniques mais également par l'apparition des copies de ces biomédicaments qui tendent à cerner et développer les connaissances sur le biomédicament afin de réaliser le biosimilaire.

Néanmoins, les biomédicaments présentant encore eux-mêmes des problématiques non résolues, le développement des biosimilaires est en conséquence, lui aussi, une problématique à part entière et contemporaine. Les chapitres suivants aborderont ainsi ces biosimilaires et les particularités de leur développement clinique.

CHAPITRE 3 : BIOSIMILAIRES

1. Contexte

Depuis 1995, l'OMC a uniformisé la protection de droits de propriété intellectuelle avec l'accord ADPIC (Accord sur les aspects de droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) : les produits pharmaceutiques et processus utilisés entrent dans le champ de cet accord et tous les pays membres doivent assurer la protection d'une durée minimale de 20 ans à compter de la date de dépôt de demande de brevet.

Cet accord permet d'assurer un monopole de vente des produits pharmaceutiques d'environ 10 ans. A l'expiration du brevet la commercialisation de la molécule par d'autres laboratoires est autorisée : il y a donc une ouverture de la concurrence qui permet, généralement une baisse des prix et s'accompagne d'une diminution des dépenses de santé et une augmentation de l'accès aux soins pour les patients.

De nombreux biomédicaments ont (1^{er} biomédicament ayant perdu son brevet : OMATROPINE® en 2006) ou vont voir leurs brevets expirer⁷¹ (Tableau 6).

Biologic	Drug	Manufacturer	EU Expiry	USA Expiry
Proleukin	Interleukin-2	Chiron	Expired	2012
Epogen/ Procrit	Epoetinalfa	Amgen/Johnson & Johnson	Expired	20 Aug 2013
Neupogen	Filgrastim	Amgen	Expired	3 Dec 2013
Enbrel	Etanercept	Amgen/Wyeth	1 Feb 2015	23 Oct 2012
Synagis	Palivizumab	MedImmune	9 Aug 2015	20 Oct 2015
Rituxan	Rituximab	Genentech/Roche	12 Nov 2013	22 Sep 2016
Erbix	Cetuximab	Bristol-Myers Squibb	29 Jun 2014	13 Feb 2016
Remicade	Infliximab	Centocor, Schering- Plough and Tanabe	13 Aug 2014	4 Sep 2018
Herceptin	Trastuzumab	Genentech/Roche	28 Jul 2014	18 Jun 2019
Neulesta	Pegfilgrastim	Amgen	21 Aug 2017	20 Oct 2015
Humira	Adalimumab	Abbott Laboratories	16 Apr 2018	31 Dec 2016
Avastin	Bevacizumab	Roche	21 Jan 2022	4 Jul 2019

Tableau 6 : Date d'expiration des brevets de certains biomédicaments

⁷¹ Shellekens H.. ; Follow-on biologics : challenges of the next generation ; *Nephrol Dial Transplaty* ; 2005 ; 20(4) iv31-iv36

2. Naissance du concept de biosimilaires

Les réflexions sur les copies des biomédicaments ont, notamment, débuté avec le cas de l'EPREX® qui a soulevé la question de la similitude entre les biomédicaments.

L'EPREX® est commercialisé par le laboratoire Johnson&Johnson depuis 1988 : c'est une érythropoïétine recombinante alpha utilisée dans les cas d'anémies sévères, elle permet de stimuler la différenciation des précurseurs de la lignée érythrocytaire.

L'administration d'EPREX^{72,73} a été corrélée à l'augmentation des cas d'érythroblastopénie à partir de 1997 (78 cas d'érythroblastopénie chez des patients recevant de l'EPREX® de juillet 1997 à décembre 2001⁷⁴ (Figure 19)).

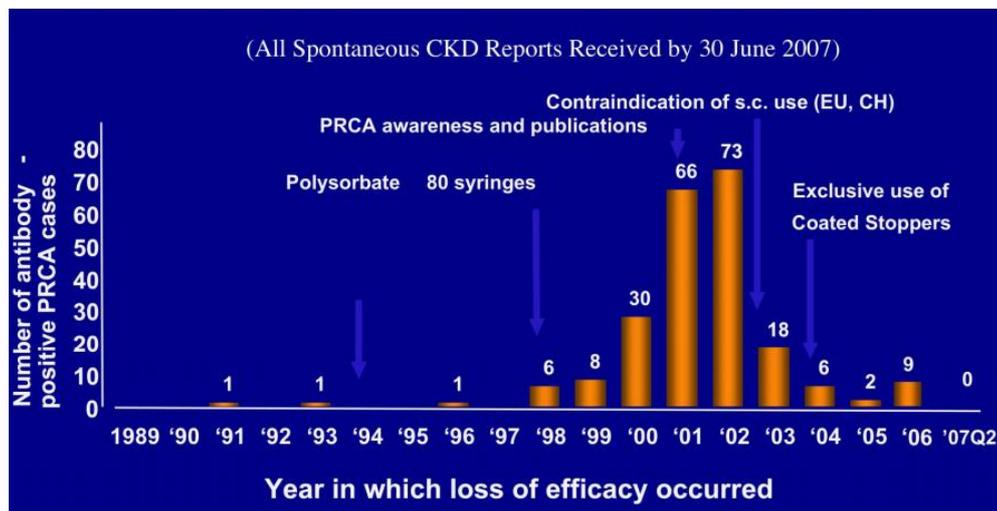


Figure 19 : Illustration du nombre de cas de PRCA de 1989 à 2007

D'après Casedevall N. (2009) *Immune-response and adverse reaction: PRCA case example*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500011064.pdf

L'érythroblastopénie ou Pure Red Cell Aplasia (PCRA) se caractérise par l'absence quasi-totale de précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse. Cet événement est normalement rare (20/100000 cas par an) et a augmenté⁷⁵ particulièrement dans les pays où

⁷²Kaur Chugh P., Roy V. ; Biosimilars : Current Scientific and Regulatory Considerations ; *Current Clinical Pharmacology*; 2014; 9; 53-63; 2212-3938

⁷³ Bennett C. et Al. ; Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy ; *The new England Journal of Medicine* September 30, 2004 ; 351;14 ; 1403-1408

⁷⁴Gallandt J., Litjens V. ; L'érythroblastopénie induite par les érythropoïétines recombinantes ; *Pharmactuel* ; 2003 ; 36(3) ; 136-145

⁷⁵Schellekens H., Factors Influencing the Immunogenicity of Therapeutic Proteins ; *Nephrology Dialysis Transplantation* ; 2005 Jun; 20 Suppl 6:vi3-9.

l'EPREX® était commercialisé (pas d'incidence aux Etats-Unis où l'érythropoïétine EPOGEN® est commercialisée (Figure 20)).

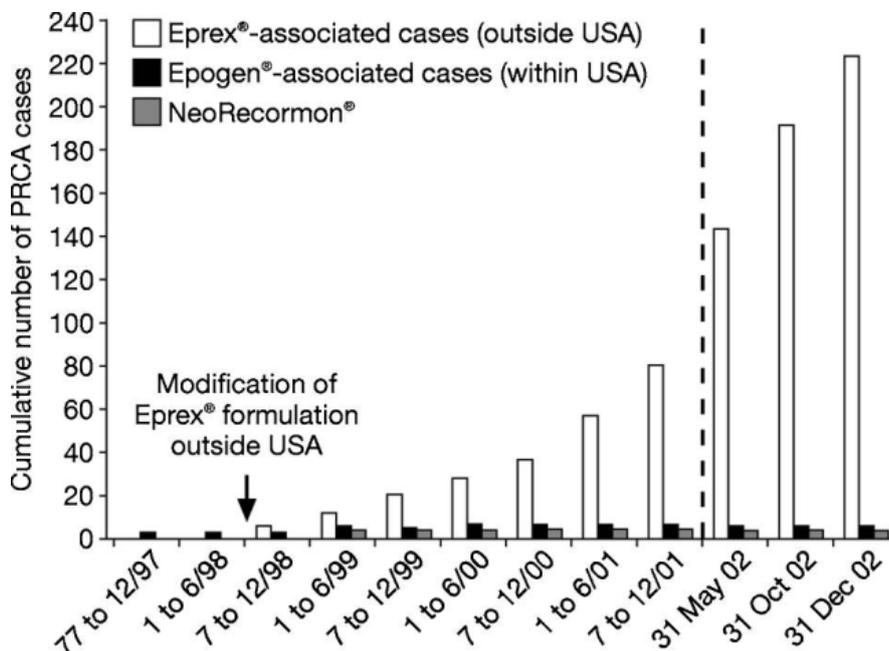


Figure 20 : Différence de l'incidence du nombre de cas selon les pays

L'année 1998 correspond à la date où la formulation de l'EPREX® a été modifiée en Europe pour satisfaire à de nouvelles exigences européennes : l'albumine sérique humaine utilisée comme agent stabilisant a été remplacée par du polysorbate 80 associé à de la glycine.

Cette nouvelle formulation aurait entraîné la modification de la structure spatiale de la molécule avec plusieurs hypothèses : formation de micelles simulant la forme d'un virus, interaction avec le polysorbate, liquide résiduel dans le stoppeur ou interaction avec les matériaux du stoppeur⁷⁶...Egalement, à partir des années 90, de nombreuses études ont démontré l'avantage de l'administration des érythropoïétines en sous cutanée : réduction des doses hebdomadaires et donc réduction des coûts d'utilisation. Dans la plupart des pays, hormis les Etats Unis, l'administration en sous cutanée est donc passée de 30% à 90%⁷⁷ : ce qui coïncide également avec l'apparition des cas de PRCA (Figure 21). La restriction de l'utilisation de l'EPREX® en voie intraveineuse en Europe n'a cependant pas permis de retrouver une incidence usuelle des PRCA : les patients recevant de l'EPREX® sont plus exposés à cet événement.

⁷⁶Boven K, Stryker S., Knight J. et al. ; The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes ; kidney International ; 2005 ; 67 ; 2346-2353

⁷⁷Gallandt J., Litjens V. ; L'érythroblastopénie induite par les érythropoïétines recombinantes ; *Pharmactuel* ; 2003 ; 36(3) ; 136-145

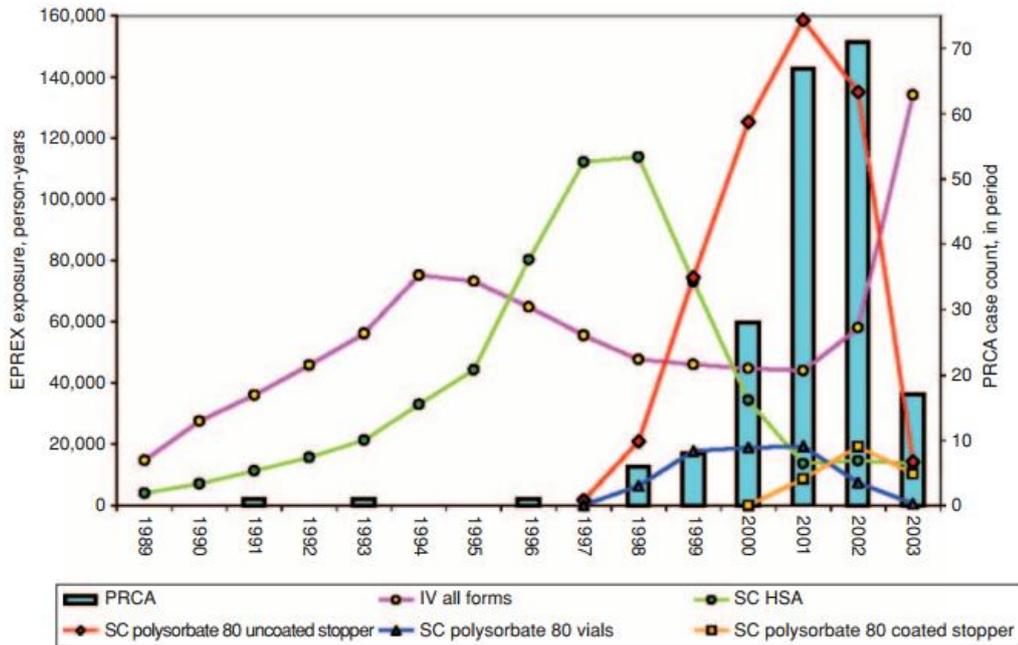


Figure 21 : Corrélation entre les cas de PRCA et les différences apportées au produit

A ce jour, la cause exacte de l'augmentation des cas de PRCA sous EPREX® « européenne » n'a pas été clairement identifiée montrant qu'un changement mineur dans la fabrication peut avoir des conséquences importantes⁷⁸.

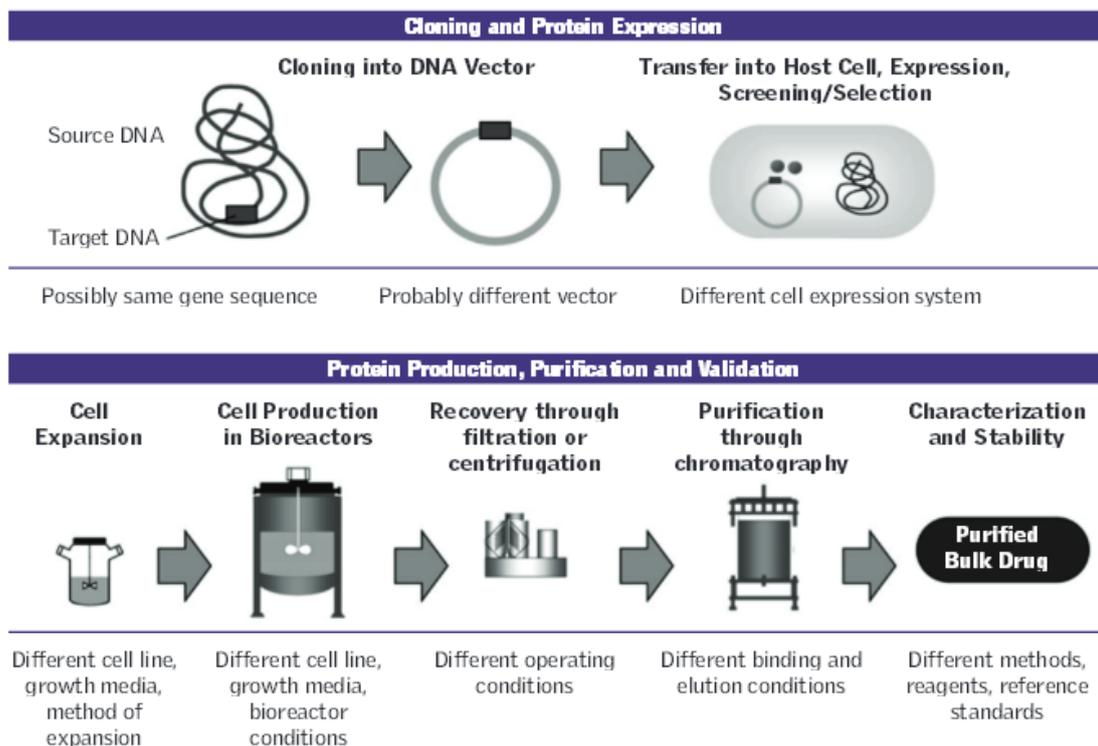
Une autre étude de 2004 comparant 11 érythropoïétines de quatre pays différents a montré que la distribution des isoformes était très variable entre ces produits et que l'activité *in vivo* résultante pouvait varier de 71% à 226%⁷⁹.

La combinaison des observations et des différences sur l'EPREX® et des biomédicaments de même classe a montré que le potentiel immunogène, l'activité des biomédicaments sont sensibles à de nombreux facteurs difficilement identifiables.

Les premières copies de biomédicaments sont arrivées sur le marché par la suite avec une problématique : Comment prédire le potentiel immunogène, la sécurité et l'efficacité de copies fabriquées par des méthodes différentes au vu des nombreux facteurs qui entrent en jeu et de la relation étroite entre le produit final et la procédure de fabrication? (voir Figure 22 montrant toutes les sources de variabilité entre deux fabricants) Cela a suscité de nombreux questionnements quant au statut de ces copies de biomédicaments et la naissance du concept du biosimilaire.

⁷⁸ Roger S. ; Mikhail A ;Biosimilars : Opportunity or Cause of Concerns ? ; J Phar PharmaceutSci ; 2007 ; 10(3) ; 405-410

⁷⁹Schellekens H. ; Biosimilarsepoetins : how similar are they ? ; Eur J Hosp Pharm ; 2004 ; 3 ; 8-12



Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H, *Annals of Oncology*, 2008, 19, 412 by permission of Oxford University Press.

Figure 22 : Production de biomédicament : sources de variabilité entre les fabricants

3. Définition des biosimilaires

L'EMA a été la première instance à définir les biosimilaires en 2004. Par la suite, de nombreux termes et définitions ont fait leur apparition dans le monde pour désigner les copies des biomédicaments :

- « Follow-on pharmaceuticals » aux États-Unis⁸⁰
- « Biosimilaire » pour l'OMS⁸¹
- « Subsequent-entry biologics » au Canada
- « Biocomparable » au Mexique ...

Toutes ces définitions, bien que différemment formulées, regroupent les mêmes notions qui sont : la similarité en terme de qualité, de sécurité et d'efficacité et la comparabilité à la molécule de référence.

⁸⁰US, Section 351(i)(2) of the Public Health Service Act (PHS Act) (42 U.S.C. 262(k))

⁸¹WHO Expert Committee on Biological Standardization ; Sixtieth report : Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) consulté le 10/06/2014 et

disponibles sur http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1

4. Différences avec les génériques

Afin de comprendre le contexte particulier des biosimilaires et leurs différences avec les génériques, il est important de savoir dans quel cadre juridique se trouvent les génériques.

Un médicament générique est défini par la directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004, modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et transposé dans la loi française par l'article L5121-1 ; 5a du Code de la Santé Publique tel qu'un médicament qui :

« (...)a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. (...)»

Ainsi lors de la demande de mise sur le marché d'un générique, le demandeur doit démontrer :

- la structure identique du produit : caractérisation exhaustive de la substance active⁸²,
- la bioéquivalence des paramètres pharmacocinétiques qui permet de déduire l'efficacité et le profil de sécurité semblable à l'original. Généralement, une étude de bioéquivalence centrale est recommandée pour démontrer l'équivalence (deux périodes, en cross over) à laquelle, éventuellement, une étude d'effet de l'alimentation s'ajoute⁸³.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est ainsi très simplifié car les données pré cliniques et cliniques complètes ne sont pas nécessaires.

⁸² Warren J. ; Generics, chemisimilars and biosimilars : is clinical testing fit for purpose ? ; *British Journal of Clinical Pharmacology* ; 2013 Jan;75(1):7-14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04323.

⁸³Ahn C., Lee S-C. ; Statistical consideration in the design of biosimilar cancer clinical trials ; *National Institute of Health Korea ; UngyongTonngyeYongu* ; June 2011 ; 24 (3) ; 495-503

Les substances actives des biomédicaments sont un complexe d'isoformes variable qui découle directement du processus de fabrication⁸⁴. Or, les différences de processus de fabrication sont inévitables entre le princeps et le biosimilaire : différences d'origines des matières premières utilisées, différences des procédés de fermentation mais surtout procédés de sélection des systèmes d'expression pouvant être soumis à la protection de la propriété intellectuelle⁸⁵.

De plus, il est difficile de caractériser entièrement les biomédicaments par les techniques analytiques existantes à ce jour pour permettre de démontrer la même composition qualitative et quantitative.

Ainsi, l'approche générique classique n'est pas suffisante pour les biosimilaires⁸⁶ : une approche spécifique est nécessaire afin de les évaluer, sans imposer toutefois le développement complet que l'on attend pour une nouvelle molécule : cela induit des conséquences sur le coût du développement d'un biosimilaire (Tableau 7).

	Generic Small molecule	Biosimilar
Development Time	¹ 2 years	¹ 6 to 9 years
Clinical development costs	¹ \$1-2 Million	¹ \$10-40 million
Number of patients	² 20-50	² approx 500
Capital investment in biologics manufacturing facility	Not Applicable	¹ \$ 250-\$450 million, taking on average 3-5 years
Cost of Goods (ratio comparison)	¹ 1	¹ 20-100 x

1. Gabrowski, H, Cockburn, I, Long, G, Health Affairs., vol 25 (5), Sept/Oct 2006, "The Market for Follow on Biologics: How Will it Evolve?"
 2. Estimate

Tableau 7 : Comparaison des coûts de développement d'un générique et d'un biosimilaire

L'évaluation d'un biosimilaire porte sur une comparaison de celui-ci avec le biomédicament de référence. Cette comparaison est basée sur une analyse extensive des propriétés physico chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamiques, toxicologiques (sécurité) mais aussi cliniques (efficacité et tolérance)⁸⁷ tandis que pour un générique le dossier de qualité et l'étude de bioéquivalence suffisent (Figure 23).

⁸⁴ Kanase et Al. ; Biosimilars : an overview ; *IJPSR* ; 2013 ; Vol. 4(6) : 2132-2144

⁸⁵ Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. ; The challenge of biosimilars ; *Annals of oncology* ; 2007 ; 19 ; 411-419

⁸⁶ DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE Official Journal L – 311, 28/11/2004, p. 67 – 128

⁸⁷ Moreau A.. Médicaments biosimilaires : Etat des lieux (Septembre 2013) ; Ansm.sante.fr consulté le 28/02/2014



Figure 23 : Illustration des données nécessaires pour un générique *versus* un biosimilaire lors d'une soumission aux autorités

5. Enjeux

5.1 Marché des biomédicaments

Depuis le premier biomédicament mis sur le marché en 1982 (Humulin®, une insuline humaine d'action rapide, approuvée par la FDA (Food and Drug Administration : autorité compétente aux Etats-Unis pour les produits de santé)) le marché des biotechnologies a explosé : il est considéré aujourd'hui comme l'un des secteurs ayant la croissance la plus rapide et la plus importante⁸⁸. Cette croissance s'est accompagnée de la mise sur le marché de nombreuses molécules innovantes durant les trente dernières années.

5.1.1 Dans le monde

Les ventes de biomédicaments représentaient un marché de 93 milliards de dollars en 2009 et sont supposées dépasser les 167 milliards de dollars en 2015⁸⁹. La progression pour ce type de médicaments a été beaucoup plus rapide que celle des autres médicaments : 12% en moyenne contre seulement 4% pour le secteur hors biomédicaments⁹⁰ (Figure 24). Plus de trois cents biomédicaments sont sur le marché au niveau international.

⁸⁸Bhupinder S., Vikrant S. ; Biosimilars: an overview ; *Dove Medical Press Ltd* ; Mars 2011 ; 1-5

⁸⁹ International Market Analysis Research and Consulting (IMARC) ; Global Bioharmaceutical Market Report (2010-2015) ; Octobre 2010 ; 234

⁹⁰ IMS Health, analyse développement & Conseil ; Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France : Rapport de Synthèse ; Octobre 2008 ; disponible sur <http://www.leem.org/etude-bioproduction-en-2008-etat-des-lieux-recommandations-pour-l-attractivite-francaise> consulté le 14-03-2014

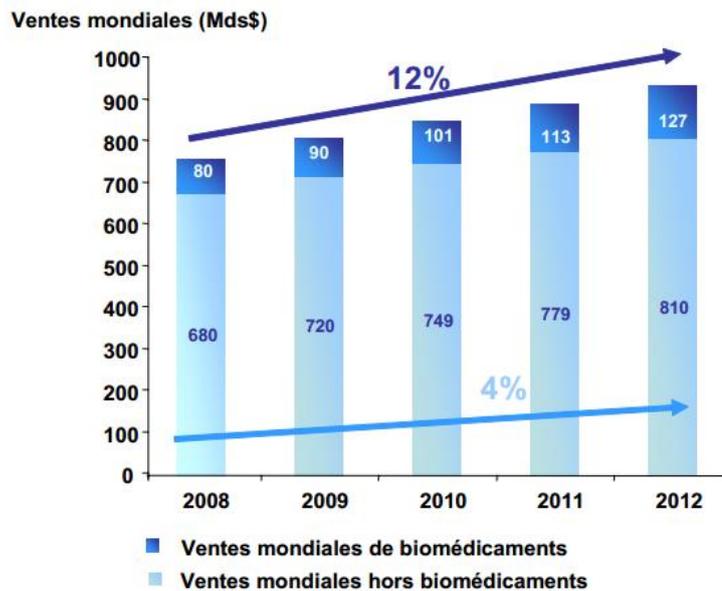


Figure 24 : Croissance du marché mondial des biomédicaments

D'après IMS Health, développement & Conseil 2008

Aux Etats-Unis, en 2000, seulement une molécule issue des biotechnologies était dans le top dix des médicaments les plus vendus. En 2008, 5 appartenait à ce top dix.⁹¹ (Figure 25).

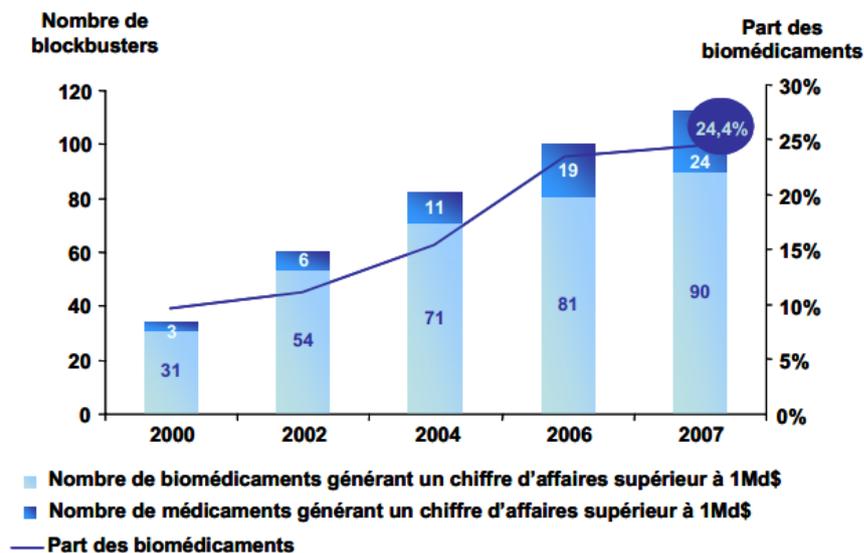


Figure 25 : Médicaments et biomédicaments réalisant des ventes supérieures à 1 million de dollars

D'après IMS Health, développement & Conseil 2008

⁹¹Blackstone EA, Fuhr JP Jr. Innovation and competition: will biosimilars succeed? The creation of an FDA approval pathway for biosimilars is complex and fraught with hazard. Yes, innovation and market competition are at stake. But so are efficacy and patient safety. BiotechnolHealthc. 2012; 9:24-7

5.1.2 En France

Les biomédicaments représentent un chiffre d'affaires de 5.5 milliards d'euros en France, sur la période de mai 2013 à mai 2014. Un chiffre d'affaires en constante progression (environ +6% par an) qui n'est pas prêt de diminuer : en effet, en 2013, 826 biomédicaments étaient en développement (majoritairement des anticorps monoclonaux et des vaccins). La première société française de biotechnologies a été créée en 1977. En avril 2014, 52 sociétés de biotechnologie existent en France et emploient près de 9000 personnes⁹².

Au 31 mai 2013 : 168 médicaments issus du génie génétique sont commercialisés en France⁹³.

Entre Mai 2013 et Mai 2014, cinq nouvelles molécules ont été commercialisées : BEXSERO®, ELONVA®, INTANZA®, PERJETA® et le ZALTRAP® amenant à 173 le nombre de biomédicaments commercialisés en France⁹⁴ (Figure 26).

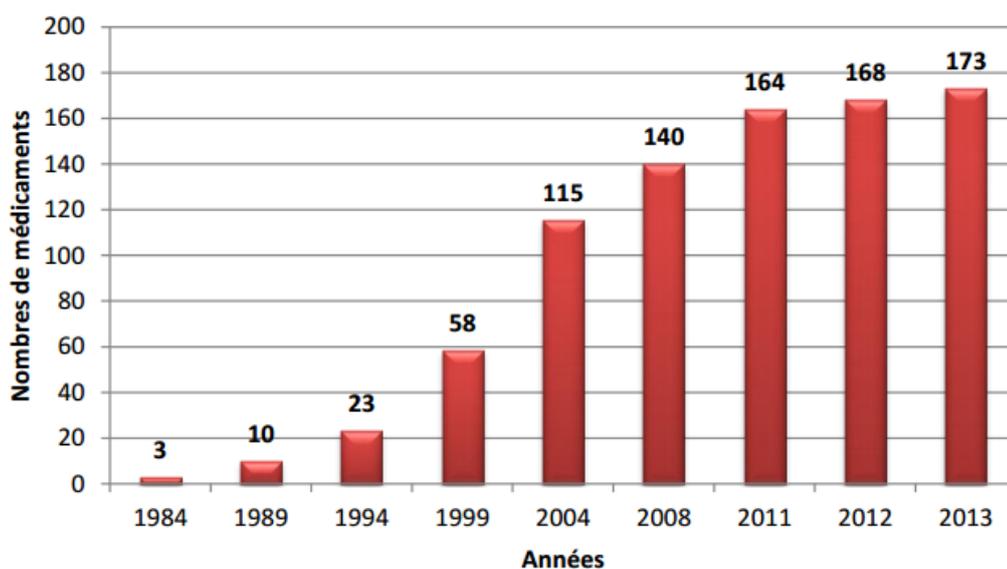


Figure 26: Evolution du nombre de biomédicament mis sur le marché en France au 31 Mai 2014
D'après Bernard J..

⁹² <http://www.france-biotech.org/nos-etudes/les-faits-marquants-avril-2014/> consulté le 11 Mai 2014.

⁹³ Steffen L., Biomedicaments en France, Etat des lieux 2013 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Septembre 2013 ; <http://www.leem.org/biomedicaments-en-france-etat-des-lieux-2013> consulté le 10 Février 2014.

⁹⁴ Bernard J., Biomedicaments en France, Etat des lieux 2014 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Septembre 2013 ; <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf> consulté le 01 Octobre 2014.

Ces 173 biomédicaments sont répartis sur 16 aires thérapeutiques (Figure 27) dont les principales sont l'infectiologie et l'onco-hématologie. Neuf classes pharmacologiques sont représentées dont les cinq majeures sont vaccins, anticorps monoclonaux, facteurs de croissance, hormones et enzymes (Figure 28).

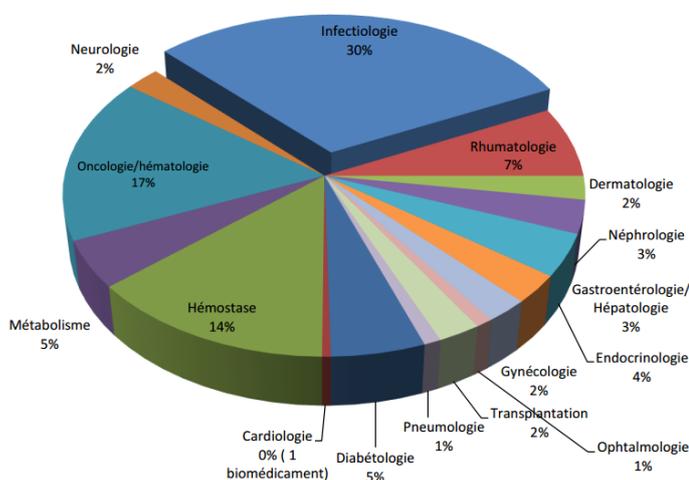


Figure 27 : Classification par aires thérapeutiques des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 Mai 2014

D'après Bernard J., Biomédicaments en France, Etat des lieux 2014

Les anticorps monoclonaux représentent une des classes les plus prometteuses des biomédicaments : ils constituent une révolution thérapeutique qui a permis une meilleure prise en charge de maladies rares ou graves, et, il est probable que les anticorps monoclonaux monopoliseront sept des premières places des ventes mondiales en 2016.

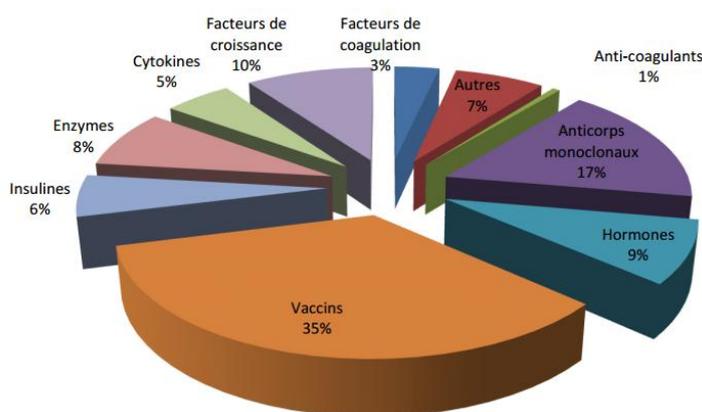


Figure 28 : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France (au 31 Mai 2014)

D'après Bernard J., Biomédicaments en France, Etat des lieux 2014

5.2 *Marché des biosimilaires*

La question de l'intérêt de la mise sur le marché de molécules similaires pour lesquelles le besoin médical est satisfait et qui ne permettent pas une diminution fulgurante des coûts par rapport aux génériques (biosimilaires 10 à 25% moins chers⁹⁵ (Figure 29) contre 60% pour les génériques) peut se poser.

PRIX MOYENS (PLUSIEURS PRÉSENTATIONS PAR PRODUIT) PAR UNITÉ DE BIOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET DE LEUR BIOSIMILAIRES (OCTOBRE 2013)					
Produits	Statut	PFHT (€)	PPUB (€)	Δ (PFHT)	Δ (PPUB)
Eprex*	R	246,25	293,64	-	-
Binocrit*	B	187,45	225,99	-23,9 %	-23,0 %
Retacrit*	B	186,11	224,41	-24,4 %	-23,6 %
Neupogen*	R	91,19	112,94	-	-
Zarzio*	B	83,94	104,30	-8,0 %	-7,7 %
Tevagrastim*	B	83,41	103,67	-8,5 %	-8,2 %
Nivestim*	B	77,62	96,78	-14,9 %	-14,3 %

Environ -20% pour les biosimilaires de l'EPREX®

Environ -10% pour les biosimilaires du Neupogen®

Figure 29: Prix moyen fabricant hors taxes (PFHT) et prix moyen public taxes comprise(PPUB)
D'après LePen C⁹⁶.

Cette différence entre les deux secteurs est due au fait de la complexité de la fabrication⁹⁷ et du développement des biosimilaires beaucoup plus coûteuse : 10-40 millions pour un biosimilaire contre 1-2 millions pour un générique⁹⁸ (Figure 30).

⁹⁵Rovira J, Espin J., Garcia L., Olry de Labry A. : The impact of biosimilars's entry in the EU market ; *Eminent* ; Janvier 2011 ; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf consulté le 14 Mai 2014.

⁹⁶Lepen C. ; Les biosimilaires en 15 questions ; Avril 2014 ; Disponible sur <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf> consulté le 09/08/2014

⁹⁷Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. ; The challenge of biosimilars ; *Annals of Oncology* ; 2008 ; 19 : 411-419

⁹⁸Grasbowski, H. Ridley, DB., Shulman KA., entry and competition in Generics Biologics ; *Manages DecisEconom* ; 2007 ; 28 : 439-451

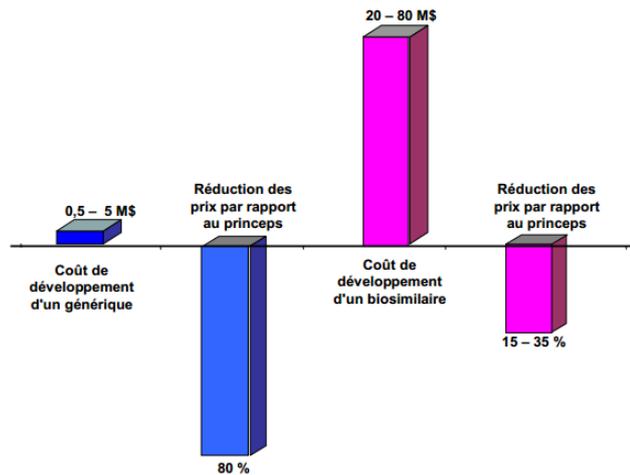


Figure 30 : Coût du développement et réduction du prix de vente du médicament

D'après : « Opportunities for FOB's in Europe » PresentationPdf d'Elmar Schäfer, CEO BioGenerix AG, Décembre 2005. Développement & Conseil 2008

Seulement, le coût des traitements étant très élevé (de 1000€ à 10000€ par ordonnance), même une faible réduction des coûts peut entraîner des avantages certains pour les organismes payeurs. Par exemple, il a été estimé qu'une réduction de seulement 20% du coût de 5 biomédicaments originaux permettrait de diminuer de plus de 1.6 milliard par an les coûts de santé en Europe⁹⁹. De plus, la concurrence stimule la performance et tend à faire baisser les prix de façon continue, ce qui permet un plus large accès aux soins pour les patients et permettra de réduire les dépenses de santé dans des systèmes déjà surendettés.

Un exemple de l'avantage indirect des biosimilaires est la mise sur le marché indien de REDITUX®, le biosimilaire du MABTHERA® (un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du lymphome non hodgkinien) en 2007 avec un prix environ 50% moins élevé. Le laboratoire Roche produisant le MABTHERA® a diminué le prix de vente en Inde afin de diminuer la différence de coûts entre les deux produits¹⁰⁰.

Un autre exemple est la mise sur le marché du biosimilaire ZARZIO® (G-CSF-NEUPOGEN®) en Angleterre (Figure 31): avant la mise sur le marché du biosimilaire, du fait du prix élevé de ces biomédicaments, il était recommandé de les prescrire seulement après une neutropénie fébrile¹⁰¹.

⁹⁹ Weise M. et al. ; Biosimilars : what clinicians should know ; *Blood Journal* ; Deceber 2012 ; 120 (26) ;5111-5116 ; 1528-0020

¹⁰⁰ <http://www.biosimilarnews.com/mabthera-prices-get-lower-in-south-africa> consulté le 25 Mai 2014.

¹⁰¹ McCamish M., Woollett G. ; The state of art in the development of biosimilars ; *Clinical Pharmacology and therapeutics* ; March 2012 ; 91 (3) ; 405-417

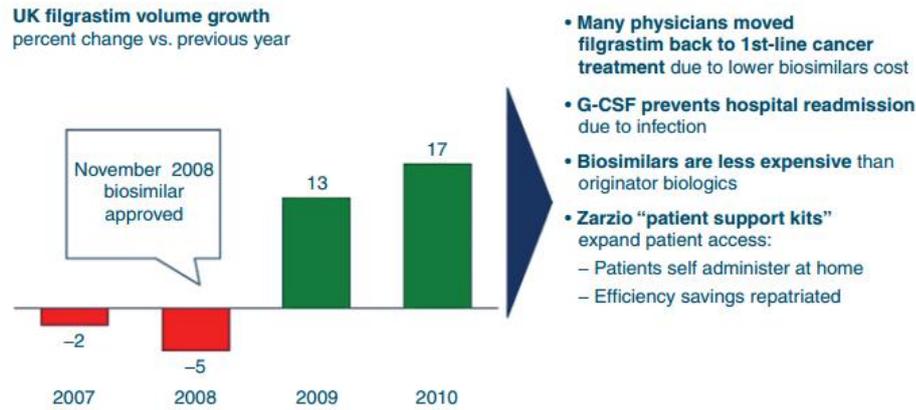


Figure 31 : Volume des ventes du biosimilaire Filgrastim en Angleterre (pourcentage de changement par rapport à l'année précédente)

Avec la mise sur le marché du ZARZIO® et la diminution des coûts des traitements, les recommandations ont été modifiées préconisant une utilisation en prophylaxie et s'accompagnant ainsi d'une forte hausse de l'utilisation de ces thérapies. Ces exemples soulignent également l'importance du développement des biosimilaires dans l'accès aux traitements.

En France, sept spécialités biosimilaires étaient autorisées en septembre 2013 :

- BINOCRIT®, RETACRIT® (2007) : biosimilaire de l'EPREX®
- ZARZIO®, RATIOGRASTIM®, TEVAGRASTIM®, NIVESTIM® (2008-2010): biosimilaire de NEUPOGEN®
- OMNITROPE®(2006) : biosimilaire de GENOTROPIN®
- INFLECTRA® : biosimilaire de REMICADE® (2013)

En juillet 2014, 20 biosimilaires sont autorisés en Europe pour 22 biosimilaires soumis aux autorités (Annexe D), les prochaines molécules ayant un brevet à expiration en Europe sont : HERCEPTIN® (traitement du cancer du sein) et MABTHERA® (traitement du lymphome non hodgkinien) qui représentent un marché important.

Le taux de croissance du chiffre d'affaires des biosimilaires a fortement progressé avec des ventes multipliées par 11 entre 2008 et 2012 (Figure 32) même si celui-ci reste faible (60 millions d'euros) par rapport au marché global des biomédicaments (370 millions d'euros). Un exemple marquant est la diminution des ventes d'EPREX® (référence) de 40% depuis la mise sur le marché de ses biosimilaires.

En 2014, le chiffre d'affaire des biosimilaires a augmenté de + 36 %, correspondant à 85 millions d'euros.

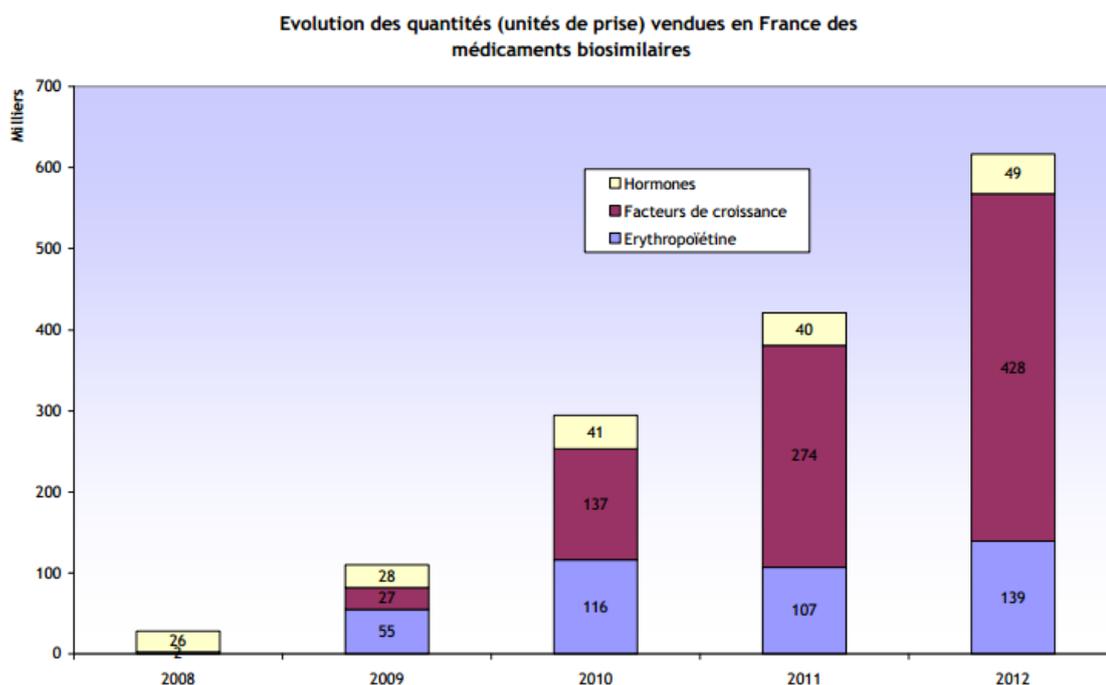


Figure 32 : Histogramme montrant l'évolution des quantités de biosimilaires vendus en France entre 2008 et 2012

Les biosimilaires présentent un enjeu mondial : en 2016 ils devraient représenter $8/10^{\text{ième}}$ des médicaments les plus vendus et, en 2019, 50% du marché des biomédicaments proviendraient des biosimilaires.

Ainsi, de nombreux laboratoires misent sur le futur des biosimilaires et beaucoup biosimilaires sont en développement. Ce développement, et particulièrement le développement clinique, doit suivre une réglementation spécifique à leurs catégories pour s'assurer de répondre aux exigences des autorités compétentes.

**CHAPITRE 4: ESSAIS
CLINIQUES, BIOSIMILAIRES
ET REGLEMENTATION**

Les modalités d'évaluation des biosimilaires en vue de leur autorisation sont un vrai challenge pour les autorités : la possibilité de mettre sur le marché des biosimilaires avec un processus plus simple permet d'augmenter, de stimuler la concurrence et contribue à l'innovation. Cependant, la complexité de fabrication de ces biosimilaires et les risques associés ne permettent pas de baser cette autorisation sur un dossier simplifié comme pour les génériques¹⁰². La mise en place d'un cadre spécifique est nécessaire afin de pouvoir faciliter la mise sur le marché des biosimilaires tout en prenant en compte les spécificités et l'évaluation des risques pour ces produits.

1. Exigences Générales de la réglementation européenne

Dès 2003, l'EMA a su statuer sur le fait que les procédures simplifiées existantes pour les génériques n'étaient pas adaptées pour les biosimilaires et est ainsi devenue le leader dans le développement d'un environnement réglementaire pour cette classe de molécule.

L'EMA a amendé la directive maitresse 2001/83/CE afin de créer une nouvelle procédure d'autorisation pour les biosimilaires¹⁰³.

Cette nouvelle procédure se base sur une approche spécifique pour les biosimilaires qui tend à démontrer la similitude en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité entre le produit de référence et le biosimilaire.

Les autorités européennes ont ainsi publié des recommandations générales en 2005 pour mieux définir l'approche biosimilaire comparée à l'approche générique. Ses lignes directrices sont parmi les plus détaillées et les plus rigoureuses pour ce qui est du développement des biosimilaires¹⁰⁴ et sont utilisées comme modèle de référence dans de

¹⁰²Crommelin D et al. ; Pharmaceutical evaluation of biosimilars : important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals ; *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* ; 2005 ; 11(1) ; 11-17 ; 1378-1537

¹⁰³Bogaert P., Lietzan E., Sim L. ; Biosimiliar regulation : important consideration and global developments ; *Cross Border Life Sciences Handbook* ; 2011

¹⁰⁴ AMGEN ; Médicaments biologiques et biosimilaire, aperçu général

nombreux pays. Les références détaillées des recommandations applicables aux biosimilaires sont détaillées en Annexe A.

Les trois premières énoncent les exigences pour les autorisations des biosimilaires ainsi que des recommandations concernant la qualité, le développement et les attentes en termes de données cliniques et non cliniques^{105,106,107}.

Elles ont été complétées par 9 recommandations spécifiques par classe de produits : l'érythropoïtine¹⁰⁸, les facteurs de croissance¹⁰⁹, l'insuline¹¹⁰, la somatropine¹¹¹, les héparines de bas poids moléculaire¹¹², l'interféron Alpha¹¹³, l'interféron Béta¹¹⁴, les hormones folliculo-stimulantes¹¹⁵ et les anticorps monoclonaux¹¹⁶. Elles permettent de clarifier les données nécessaires pour les études pré-cliniques (Pharmacologie, Pharmacodynamie, et études toxicologiques) et cliniques car il peut exister des divergences en fonction de la classe de molécule. A ces recommandations s'ajoute la recommandation spécifique pour l'évaluation de l'immunogénicité (Figure 33) valable pour les biomédicaments et discutée au Chapitre 2.

L'approche biosimilaire décrite par les recommandations se base sur la démonstration de la similarité entre le référent et le biosimilaire : le but étant de prouver la comparabilité¹¹⁷ des produits en termes de qualité, d'homogénéité, de procédé de fabrication, de sécurité et d'efficacité dans des limites de variabilités acceptables.

¹⁰⁵ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products. EMA, 2005. Référence CHMP/437/04

¹⁰⁶ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : quality issue. EMA, 2005. Référence CHMP/49348/05

¹⁰⁷ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : Non-clinical and clinical issue. EMA, 2005. Référence CHMP/BWP/3207

¹⁰⁸ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin EMA, 2006 Référence CHMP/94526/05

¹⁰⁹ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant Granulocyte Colony Stimulating Factor EMA, 2006 Référence CHMP/31329/05

¹¹⁰ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant human insulin. EMA, 2006 Référence CHMP/32775/05

¹¹¹ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant somatropin EMA, 2006 Référence CHMP/94528/05

¹¹² CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant low-molecular-weight –heparins EMA, 2009 Référence CHMP/BMWP/118264/07

¹¹³ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha. EMA, 2009 Référence CHMP/BMWP/102046/06

¹¹⁴ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon beta. EMA, 2013 Référence CHMP/BMWP/652000/20100

¹¹⁵ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone. EMA, 2013 Référence CHMP/BMWP/671292/2010

¹¹⁶ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues EMA, 2012 Référence EMA/CHMP/BMWP/403543/2010

¹¹⁷ Azevedo V. ; Biosimilars require scientifically reliable comparative clinical data ; *Rev Bras Reumatol* ; 2013 ; 53(1) ; 127-131

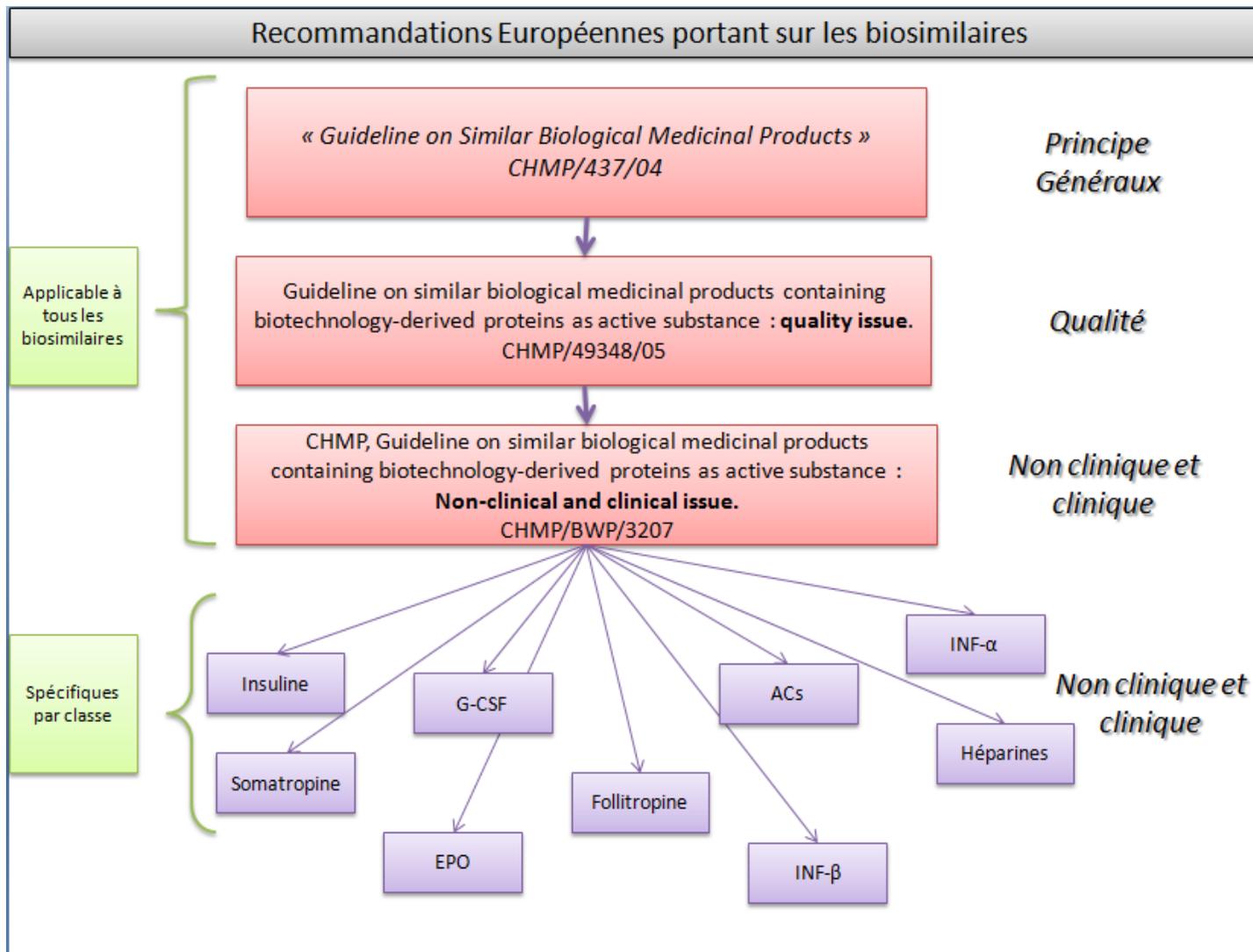


Figure 33 : Recommandations Européennes portant sur les biosimilaires

1.1 Choix du biomédicament référent

Le produit référent doit être un produit déjà autorisé dans l'union européenne. Le référent utilisé tout au long des essais de comparabilité doit être le même, également en terme de posologie et de voie d'administration. Dans certains cas, le produit référent utilisé peut ne pas être autorisé en Europe, mais doit obligatoirement l'être dans un pays aux exigences réglementaires équivalentes à celles de l'EMA (Pays respectant les recommandations ICH par exemple).

1.2 Approche par étape

La biosimilarité des produits est à démontrer par un exercice de comparaison en plusieurs étapes¹¹⁸ (Figure 34) en confrontation directe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence afin d'analyser et de justifier toute différence entre le biosimilaire et le référent:

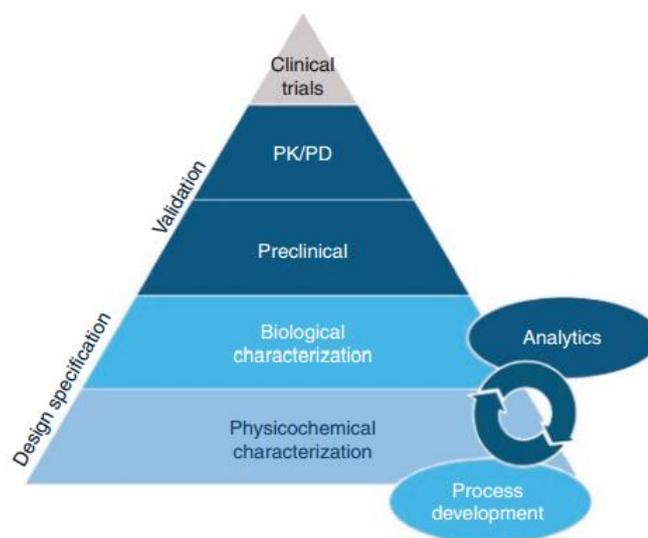


Figure 34 : Procédure de démonstration de la comparabilité/similarité

D'après Berghout A.¹¹⁹

¹¹⁸ European Commission ; What do you need to know about Biosimilar Medicinal Products ; Consensus Information Paper ; 2013

¹¹⁹ Berghout A. ; Clinical programs in the development of similar biotherapeutic products : Rationale and general principles ; *Biologicals* ; 2011 ; 39 ; 293-296

La démonstration de la comparabilité n'a pas pour but de démontrer que les produits sont identiques mais qu'ils sont **hautement similaires** et qu'il n'y a **pas de différences cliniques significatives** entre les deux produits.

La comparabilité qualité est établie par rapport à la structure moléculaire et doit être prouvée par une caractérisation analytique complète¹²⁰. Par la suite, les essais pré cliniques et cliniques permettent d'assurer que toutes les différences observées au niveau de la qualité n'auront aucun impact sur le profil de sécurité et d'efficacité du biosimilaire^{121,122} (Figure 35).

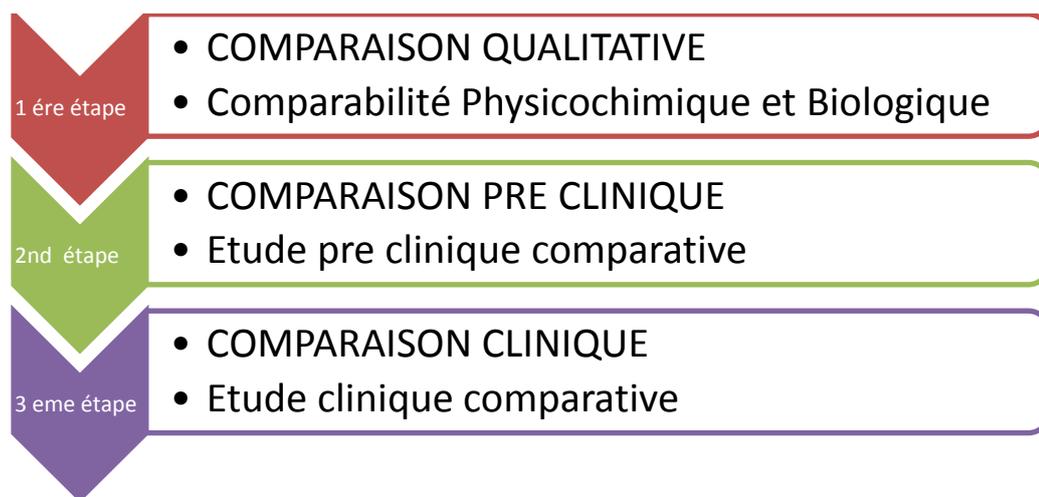


Figure 35 : Principales Etapes de l'exercice de comparabilité

1.2.1 Comparabilité au niveau de la qualité

Tous les aspects de la qualité et de la micro-hétérogénéité doivent être évalués par des comparaisons directes avec le produit de référence.

La comparaison de la qualité est établie sur la comparaison de la structure moléculaire (structure primaire à quaternaire), des propriétés physico chimiques, de l'activité biologique, des spécifications, des impuretés et de la stabilité des deux produits¹²³ (Tableau 8).

¹²⁰ Declerk P. ; Produits biologiques et biosimilaires : science et implications ; *J Pharm Clin* ; 2013 ; 32(1) ; 17-22

¹²¹ Brodniewicz-Proba T. ; The scope and requirements related to preclinical and clinical studies of a new medicinal product, including biotechnological and biosimilar products ; *Drug research* ; 2008 ; Vol 65(6) ; 641-648

¹²² Desanvicente-Celis Z. ; Gomez-Lopez A. ; Anaya J. ; Similar biotherapeutics products : overview and reflections ; *Immunotherapy* ; 2012 ; 4(12) ; 1841-1857

¹²³ Seymour P. ; The Challenges of Demonstrating Comparability of Biosimilar Products ; Bio Process Technology Consultants, Bioprocess Theater ; May 5, 2010 disponible sur http://www.bptc.com/sites/default/files/presentations/seymour_biosimilar_products_bio2010.pdf consulté le 10 Mai 2014

Tableau 8: Résumé des analyses qualitatives nécessaires pour démontrer la similarité d'un biomédicament

QUALITE	Analyses		Paramètres analysés
Caractérisation physico-chimique	Identité (structure chimique)	Structure primaire	Composition en acides aminés : séquence générale et N/C terminale Ponts disulfures
	Propriétés physico-chimiques	Caractérisation de la structure de la protéine : secondaire, tertiaire et quaternaire.	Coefficient d'extinction Taille et poids de la molécule Profil en électrophorèse, en chromatographie liquide et en spectroscopie de masse. Modification post-translationnelle (évaluation des isoformes)
Activité biologique	Analyse fonctionnelle		Mécanisme d'action Confirmation de la structure (structure 3D, agrégation) Puissance et échelle d'activité
Propriétés immunochimique	Evaluation, estimation et Caractérisation des activités des Acs liants ou neutralisants, si présents		Spécificité, Affinité, Cinétique de liaison, Activité sur le domaine Fc
Impureté	Identification et quantification des impuretés liées au produit et à la procédure de fabrication		
Stabilité	Evaluer la stabilité du similaire sous des conditions de stress (lumière, agitation...)		Etude de stabilité et de stress

Le récent guide EMA^{124,125} fait intervenir une double approche de comparabilité (Figure 36) pour établir la biosimilarité d'une molécule. Une première approche fait l'objet d'un supplément spécifique au CTD module 3 et se fonde sur un exercice complet de comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence. La seconde fait référence à l'ICH Q5E¹²⁶ relatif à la démonstration de la comparabilité suite à une modification du procédé de fabrication (les innovateurs doivent prouver la similarité à chaque changement de leurs procédures de fabrication).

¹²⁴ EMA ; Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : quality issues ; 2003

¹²⁵ EMA ; Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process ; 2007

¹²⁶ ICH Guideline E5 ; Comparability of biotechnological/biological products subject to change in their manufacturing process

Comparabilité (changement du processus de fabrication)	Biosimilarité
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Connaissance intime du produit par le fabricant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de connaissance interne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Données ++ sur la Qualité physicochimique ▪ Faible besoin de données cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Données ++ sur la Qualité physicochimique ▪ Besoin de données cliniques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tests de non-infériorité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (généralement) Equivalence thérapeutique

Figure 36 : Différence entre l'exercice de comparabilité (changement d'un processus de fabrication) et l'exercice de similarité (biosimilaire)

La similarité peut être démontrée par des caractérisations analytiques¹²⁷, des essais de liaisons aux récepteurs et des essais biologiques (sur des cellules in vivo). De nombreuses techniques et outils existent à ce jour (Tableau 9), cependant ces techniques ne sont pas suffisantes pour confirmer l'équivalence des biosimilaires¹²⁸ : des essais pré cliniques et cliniques sont donc nécessaires.

Protein Functionality	Analytical Technique
AA Sequence and Modifications	Mass Spectrometry (MS), peptide mapping, Edman Sequence analysis, chromatographic separations
Folding	S-S bonding, calorimetry, HDX and Ion mobility MS, NMR, CD, FT & Raman spectroscopy, fluorescence, chromatography
Subunit Interactions	Chromatography, ion mobility MS
Heterogeneity of size, charge, hydrophobicity	Chromatography, gel & capillary electrophoresis, light scatter
Glycosylation	Anion exchange, enzymatic digestion, peptide mapping, CE, MS
PEGylation & isomers	Chromatography, peptide mapping
Bioactivity, cellular and animal bioassays	Ligand & receptor binding (ELISA, SPR), signal transduction
Aggregation	Analytical ultracentrifugation, size-exclusion chromatography, field flow fractionation, light scatter, microscopy
Proteolysis	Electrophoresis, chromatography, MS
Impurities	Chromatography, proteomics, immunoassays, PCR

Tableau 9 : Outils analytiques pour évaluer la structure d'une protéine.

¹²⁷ Kaiser R. ; Comparability Studies : The Keys to a Biosimilar's Success ; Biopharmaceutical Solution ; Covance Webinar ; http://www.business-review-webinars.com/webinar-slides/Covance_Webinar_27-11-2012.pdf consulté le 31 Mai 2014

¹²⁸ Schellekens H. ; Biosimilar therapeutics : what do we need to consider ? ; Nephrology Dialysis Transplantation ; 2009 ; 2 (supp 1) ; 27-36

Un dossier qualité complet (CMC : Chemistry Manufacturing Control) combiné à l'exercice de comparabilité structurale peut permettre de diminuer le nombre d'études non cliniques et cliniques.

Les produits étant similaires et non identiques, des différences sont acceptées dans la comparaison de leurs qualités.

1.2.2 Comparabilité Pré Clinique

PRE CLINIQUE	Analyses	Paramètres analysés
In vitro	Evaluation du profil pharmacologique et toxicologique	Activité PD Liaison au récepteur
In vivo		Activité biologique et PD Toxicité non-clinique : dose unique et dose répétée et étude toxicocinétique

Tableau 10 : Résumé des analyses nécessaires pour démontrer la similarité préclinique d'un biomédicament

L'évaluation des données précliniques doit permettre de montrer la comparabilité des profils pharmaco-toxicologiques des deux produits (Tableau 10): si la similarité au niveau de la qualité moléculaire est démontrée préalablement, alors les études pré cliniques nécessaires sont réduites. Toutefois, la quantité de données pré cliniques nécessaires pour établir les profils de sécurité et d'efficacité est très dépendante de la molécule et de la classe : chaque molécule doit être étudiée au cas par cas pour établir le nombre d'études nécessaires.

Les études in vitro doivent permettre de comparer l'activité PD des deux molécules. Les études in vivo sur l'espèce animale la plus adaptée doivent être conduites pour compléter ces données et pour évaluer la toxicité. Une étude de toxicité à dose unique et à dose répétée est donc obligatoire pour établir le profil toxico cinétique (titre en anticorps, réactivité croisée et capacité neutralisante). De tels tests sont particulièrement utiles pour détecter la présence de protéine de la cellule hôte ou des impuretés.

Les autres études toxicologiques de routine ne sont pas nécessaires (mutagénicité, carcinogénicité, toxicologie de la reproduction).

1.2.3 Comparabilité Clinique

CLINIQUE	Analyses	Paramètres analysés
PK/PD	Evaluation du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique	Absorption/Biodisponibilité Clairance, demi-vie
Essais cliniques	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité	Efficacité Sécurité Immunogénicité

Tableau 11 : Résumé des analyses nécessaires pour démontrer la similarité clinique d'un biomédicament

L'application d'un plan de développement clinique complet aux biosimilaires pourrait être considérée comme non-éthique, le biosimilaire étant utilisé dans le but de traiter la même maladie, aux mêmes doses et conditions d'utilisation. L'efficacité de cette classe de molécule ayant également été démontrée pour le produit de référence, des essais cliniques ne seraient ainsi éthiquement pas justifiés¹²⁹. C'est pourquoi les essais cliniques pour un biosimilaire sont réduits à des études PK/PD comparatives et comparaison d'efficacité pour limiter le nombre de sujets inclus.

L'approche pour établir la comparabilité clinique des deux molécules se divise donc elle aussi en une approche par étapes : étude PK, étude PD, et essais cliniques comparatif. Pendant toute l'évaluation clinique, une importance particulière doit être apportée à l'évaluation de l'immunogénicité.

1.2.3.1 Etude clinique PK/PD

Les études PK doivent de préférence être des études comparatives de dose unique en cross-over, dans une population homogène, utilisant une dose permettant une sensibilité suffisante pour détecter une différence. Cette étude peut être réalisée (si considérée comme éthique et justifiée) sur des volontaires sains pour réduire la variabilité interindividuelle. Les études PK/PD doivent être conduites en cross-over pour les produits ayant une demi vie courte et un potentiel immunogène faible. Pour les produits ayant une longue demi-vie

¹²⁹ Weise M. et al. ; Biosimilars : what clinicians should know ; *Blood Journal* ; December 2012 ; 120 (26) ; 5111-5116 ; 1528-0020

d'élimination et fortement immunogène, une étude en bras parallèles est recommandée pour l'évaluation de l'immunogénicité (anticorps monoclonaux).

Comme pour les molécules chimiques, l'Aire Sous la Courbe (AUC) est généralement le paramètre le plus fiable pour déterminer le profil pharmacocinétique de la molécule : il doit être si possible, le critère primaire de l'étude PK.

Les études PD doivent permettre de confirmer que les deux molécules ont des profils identiques avant la réalisation d'essais cliniques, spécifiquement si des différences dans les profils PK ont été observées¹³⁰.

Généralement, les essais cliniques pour des biosimilaires doivent démontrer la similarité de l'efficacité du médicament : les études PK/PD permettent cependant d'assurer que les propriétés du biosimilaire sont bien établies, que le marqueur PD qui sera utilisé pour la démonstration de l'efficacité est le plus pertinent et la relation entre la dose et l'exposition correspond à ce qui est attendu.

1.2.3.2 Etude clinique d'efficacité

L'efficacité similaire doit être démontrée dans un essai avec une puissance adéquate, un dosage et une voie d'administration identique, randomisé et en double aveugle. Des essais d'équivalence ou/et de non-infériorité sont recommandés, dans une population homogène et sensible aux effets du biosimilaires (pas de sujets sains en conséquence). Les essais de supériorité ne sont pas adaptés pour des biosimilaires : le but étant de démontrer la comparabilité et non la supériorité.

¹³⁰ Nick C ; Considerations in the clinical development of biotech medicines ; *Regulatory Rapporteur* ; January 2013 ; 10(1) ; 5-7

⇒ *Équivalence ou non-infériorité ?*

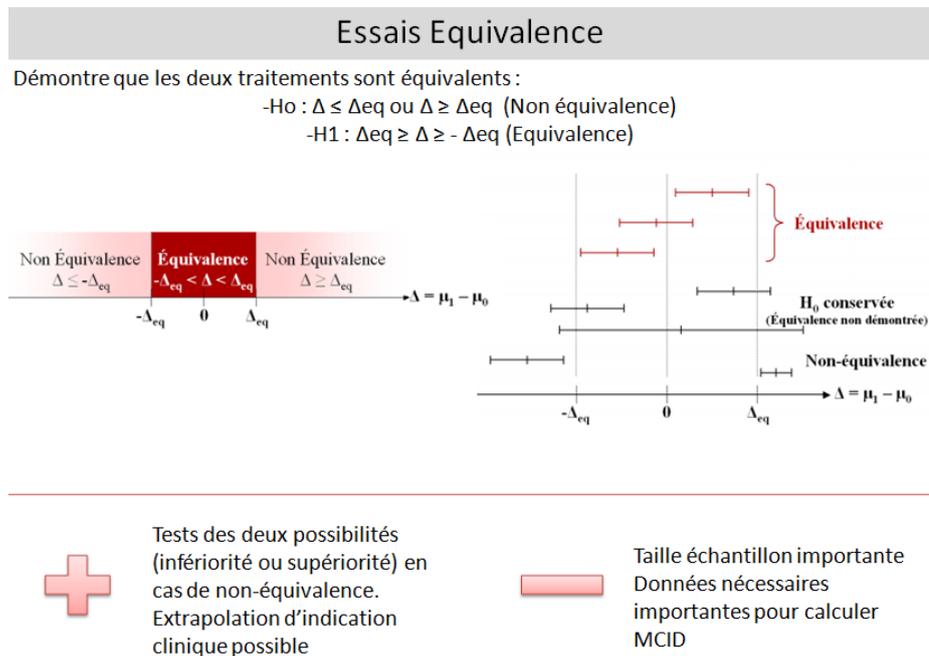


Figure 37 : Résumé des caractéristiques d'un essai d'équivalence

Les essais d'équivalence (Figure 37) permettent de démontrer que le biosimilaire et le biomédicament sont thérapeutiquement équivalents. L'essai d'équivalence demande de définir une marge d'équivalence à partir d'une grandeur Δ_{eq} qui correspond à la plus large différence en efficacité qui n'aura pas d'impact en clinique (on parle de MCID « minimally clinically important difference »)¹³¹. On part de l'hypothèse nulle que les deux produits sont non équivalents (soit mieux soit moins bien que le biomédicament de référence). En conséquence, le but est de démontrer que l'efficacité du biosimilaire n'est pas plus importante ou moins importante (efficacité bornée).

Pour ce type d'essai les points limitants sont le fait que plus la MCID est petite (donc intéressante pour montrer la similarité) plus la taille de l'échantillon nécessaire sera importante et que pour déterminer la MCID de nombreuses données provenant du comparateur sont nécessaires (méta analyse des études du comparateur versus placebo...)¹³².

¹³¹ Bui L., Taylor C. ; Developing Clinical Trials for Biosimilars ; Seminars in Oncology ; Février 2014 ; 41 (S1) ; S15-S25

¹³² Dranitsaris G. et Al ; ; Clinical Trial Design in biosimilar drug development ; Invest New Drug ; 2013 ; 31 ; 479-487

Essais Non-infériorité

Démontre que les deux traitements sont comparables : le biosimilaire n'est pas inférieur au comparateur :

- H₀ : $\Delta \leq \Delta_{eq}$ (Biosimilaire inférieur au comparateur)
- H₁ : $\Delta \geq \Delta_{eq}$ (Biosimilaire n'est pas inférieur au comparateur)

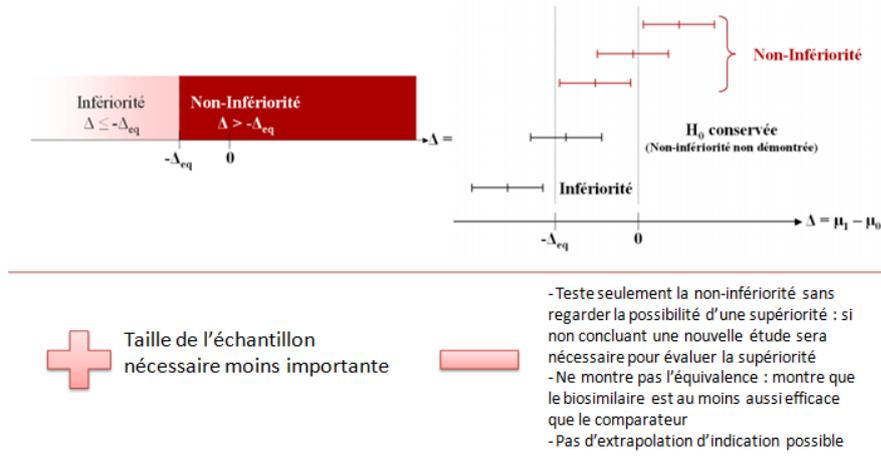


Figure 38 : Résumé des caractéristiques d'un essai de non-infériorité

Les essais de non-infériorité (Figure 38) permettent de démontrer que le biosimilaire n'est pas moins efficace que le biomédicament. On part de l'hypothèse nulle que le produit A est moins efficace que le produit B. En conséquence, le but est de démontrer que la différence d'efficacité entre le biosimilaire et le biomédicament n'est pas inférieure à la MCID (Δ_{eq}).

L'avantage des essais cherchant à démontrer la non-infériorité est une taille d'échantillon nécessaire moins importante¹³³. Cependant, ces essais de non-infériorité peuvent montrer que le biosimilaire n'est pas inférieur mais ne statuent donc pas sur une possible supériorité : cela peut être associé à plus d'effets indésirables et donc amener les autorités à demander un développement indépendant de la molécule. Pour cette raison également, les essais d'infériorité ne permettant pas d'appliquer l'extrapolation d'indication.

Ainsi, les essais d'équivalence sont recommandés par les autorités pour démontrer la biosimilarité. Néanmoins, les essais de non-infériorité sont justifiés et acceptés lorsque le biomédicament de référence a déjà une marge de sécurité large.

¹³³ Fletcher M. ; Biosimilars clinical development program: Confirmatory clinical trials: A virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches ;*Biologicals* ; 2011 ; 39; 270-277

Pour ces deux types d'essais l'analyse doit se baser sur la population *PP* (*per-protocol*)¹³⁴ et sur la population *ITT* (*Intend-to-treat*)¹³⁵. L'analyse en ITT suppose des déviations au protocole semblables dans les 2 groupes, et diminue l'efficacité estimée pouvant entraîner des biais pour ce type d'essai. L'analyse en PP permet d'augmenter le contraste entre les deux groupes mais peut être biaisée si une importante proportion de sujets sort d'étude (surestimation de l'efficacité si tous les non-répondeurs sortent d'étude). La combinaison des analyses sur les deux populations permet de supporter la conclusion de non-infériorité ou d'équivalence¹³⁶.

¹³⁴ Population n'incluant que les patients n'ayant pas eu de changement/arrêt de traitement, ni violation de protocole.

¹³⁵ Population incluant tous les patients randomisés, dans leur groupe de randomisation.

¹³⁶ Njue C. ; Statistical consideration for confirmatory clinical trials for similar biotherapeutic products ; *Biologicals* ; 2011 ; 39 ; 266-269

⇒ *Cross-over ou bras parallèles ?*

Une autre question qui se pose pour le design de l'étude d'efficacité est le choix d'une étude croisée (cross over) ou une étude en parallèle.

Le cross-over est généralement utilisé pour les équivalences des molécules chimiques ou/et des molécules ayant une demi-vie courte. Le cross-over permet de réduire la variabilité (pas de variabilité interindividuelle chez un même sujet) et le nombre de sujets nécessaires (chaque sujet est son propre contrôle). L'inconvénient du cross over est le « carry over effect » qui peut être causé par l'interaction entre les traitements et les périodes. Ceci peut être limité par une période de « wash out » (période sans traitement) suffisante : au minimum équivalente à 5 demi-vies de la molécule. L'utilisation de ce modèle pour une molécule ayant une demi-vie longue (comme les anticorps) ou induisant la production d'anticorps n'est donc pas adaptée.

Le modèle en groupes parallèles est une alternative au cross over mais augmente l'impact de la variabilité interindividuelle sur le résultat, ce qui résulte en une augmentation du nombre de sujets nécessaire.

Les lignes directrices recommandent également que le critère d'évaluation reflète l'action pharmacologique des médicaments et non le bénéfice potentiel pour le patient, les critères mesurant l'activité étant plus sensibles. Le but est de pouvoir détecter des différences potentielles d'efficacité et de sécurité entre le biosimilaire et le biomédicament en minimisant la variabilité interindividuelle.

Enfin, l'effet mesuré pour le comparateur versus placebo (essais d'efficacité du comparateur) ne doit pas être modifié. Pour cela, l'essai doit être conduit de la même manière que l'essai qui a établi l'efficacité du comparateur : population, traitements concomitants, durée de l'étude doivent donc être similaires ou identiques.

Ces recommandations européennes pour le développement de la molécule et l'exercice de comparabilité à plusieurs étapes ont également des conséquences sur le dossier d'enregistrement final présenté aux autorités.

1.3 Dossier d'enregistrement

Le dossier de demande d'enregistrement doit être en conformité avec le format CTD¹³⁷ (Common Technical Document) en vigueur depuis 2001 (Figure 39). Les différents modules doivent être adaptés pour les biosimilaires (Figure 40):

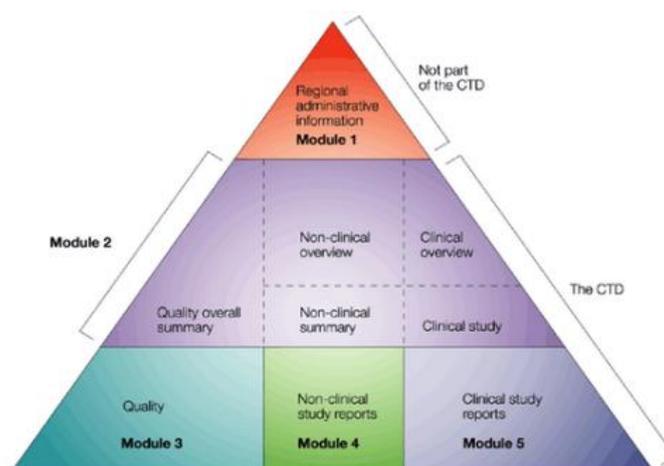


Figure 39: Structure du CTD

- Le module 1, administratif, est spécifique à chaque région : il n'y a pas de consensus sur les données à présenter dans ce module. Cependant, un résumé des preuves démontrant la similarité entre le biomédicament et le biosimilaire est recommandé.
- Le module 2, résumé des autres modules, doit contenir la même quantité d'informations qu'un princeps.
- Le module 3 est la partie qualité : elle doit être complète (données chimiques, pharmaceutiques et biologiques). Il s'y ajoute pour les biosimilaires la démonstration de la similarité par rapport au produit de référence.
- Le module 4 présente les données pré cliniques : ce module est réduit pour les biosimilaires mais l'approche adoptée doit être clairement justifiée.
- Le module 5 présente les données cliniques : ce module est lui aussi réduit par rapport à un biomédicament innovateur mais il doit présenter les résultats des essais cliniques PK/PD et d'efficacité ainsi que le rationnel du développement clinique appliqué.

¹³⁷EMA ; Notice Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use ; Presentation and format of the dossier : Common Technical Document (CTD) disponiblesur http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf consulté le 9 juin 2014.

Dossier d'enregistrement		
	Biomédicament	Biosimilaire
MODULE 1	Complet	Complet
MODULE 2	Complet	Complet
MODULE 3 QUALITE	Complet	Complet et comparabilité
MODULE 4 Données pré cliniques	Complet	Réduit et associé comparabilité
MODULE 5 Données cliniques	Complet	Réduit et associé comparabilité

Figure 40 : Résumé des différences du dossier d'enregistrement entre un biosimilaire et un biomédicament

Ce dossier est ainsi allégé et ne permet pas toujours de statuer sur des points tels que l'application de l'extrapolation d'indication.

1.4 Extrapolation d'indication

Les biomédicaments sont généralement utilisés dans plusieurs indications, alors que la similarité est prouvée pour une indication précise. L'extrapolation des données de similarité pour montrer la similarité dans une autre indication est possible mais doit se baser sur une justification scientifique (mécanisme d'action connu et identique, données cliniques du produits de référence, littérature disponible) et au moins un essai clinique dans la population la plus pertinente.

La possibilité d'extrapoler la similarité est décidée au cas par cas par l'EMA.

D'autres problématiques telles que la nomenclature et la pharmacovigilance sont également abordées dans les recommandations générales.

1.5 Nom et substitution

Les biosimilaires doivent avoir un nom commercial clair et identifiable pour permettre d'assurer la traçabilité.

Les génériques ont la même DCI (dénomination commune internationale) : lors d'une prescription par le médecin en DCI, le pharmacien se doit généralement de délivrer le générique (substitution automatique car molécule cliniquement identique).

Dans le cas des biomédicaments dont les réactions peuvent être spécifiques à un médicament, à un lot, si le biosimilaire porte la même DCI que le biomédicament princeps et que le prescripteur n'indique que cette DCI, il sera difficile de savoir lors d'un événement quel médicament a été administré au patient, rendant le rattachement à celui-ci difficile.

Il est donc important que les biosimilaires soient distincts des molécules princeps par leurs noms commerciaux et leurs DCI (par exemple le biosimilaire de l'*aflibercept* (REGENERON®) est dénommé *ziv-aflibercept* (ZALTRAP®) afin d'éviter que les patients reçoivent un médicament autre que celui souhaité : la substitution et l'interchangeabilité n'étant pas encore approuvées pour les biosimilaires au niveau européen.

Selon les pays, la substitution est clairement interdite : en France, la Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 art. 8 interdisait de remplacer un biomédicament sans accord formel du prescripteur. Cependant, l'article 47 de la Loi de financement de la sécurité sociale (2014) établit un cadre juridique plus conciliant en autorisant la substitution par les pharmaciens lors de l'initiation d'un traitement (sous des conditions précises comme la mention du prescripteur qu'il s'agit d'une initiation de traitement, information au prescripteur...). En Allemagne, la substitution automatique n'est pas non plus autorisée mais des quotas de prescription de biosimilaires sont fixés pour les prescripteurs (20% à 40% des EPOs prescrites doivent être des biosimilaires)¹³⁸.

1.6 Pharmacovigilance

Des programmes rigoureux de pharmacovigilance sont nécessaires pour s'assurer que tout événement indésirable (notamment des réactions immunitaires) soit détecté rapidement.

¹³⁸ Berthe F., Banga B., Guignot C. ; L'arrivée des anticorps changera-t-elle la donne ? ; Le pharmacien hôpital ; Janvier 2011 ; Numéro 171

En Europe, lors de la demande d'autorisation d'un nouveau biomédicament, le fabricant doit présenter un plan de pharmacovigilance et de gestion des risques qui doit inclure :

- Tests comparatifs avant et après autorisation
- Tests périodiques pour vérifier que les processus de fabrication restent les mêmes
- Gestion des risques en cas d'événement (Voir l'Annexe C qui présente un exemple de plan de gestion de risque).

L'ensemble des recommandations générales permet d'avoir une idée globale des attentes des autorités vis-à-vis des données nécessaires pour demander l'AMM d'un biosimilaire. Cependant, grâce aux expériences de développement de biosimilaires déjà sur le marché, l'EMA a émis des recommandations par classe de molécule en fixant le minimum d'essais, leurs types mais également des attentes précises concernant le nombre de patients, le choix des critères primaires et secondaires.

1.7 Exigences spécifiques par classe de molécule

L'EMA a complété ses exigences générales par des recommandations spécifiques par classe de molécule décrivant de façon précise le type d'essai (Design des Phase I et III), les caractéristiques et la population attendue. Un résumé global des recommandations par classe de molécules est présenté en Tableau 12 ; celles-ci seront également discutées en section 3.

Tableau 12: Résumé des principales recommandations par classe de molécules (non exhaustif)

	<i>r-EPO</i>	<i>r-G-CSF</i>	<i>r-hGH</i>	<i>r-hFSH</i>	<i>Insuline recombinante</i>	<i>HBPM</i>	<i>r-INFα</i>	<i>r-INFβ</i>	<i>mAbs</i>
Date de la guideline	2006	2006	2006	2013	2006	2013	2009	2013	2012
Indication	Anémie due à une insuffisance rénale ou chimiotinduite	Neutropénies	Retard de croissance	Assistance médicale à la procréation	Diabète insulino dépendant	Evénements thromboemboliques	Leucémie, lymphome, hépatites	Sclérose en plaques	Nombreuses
Comparateur	EPREX®	NEUPOGEN®	GENOTROPIN® Humatrope®	Non décrit mais Gonal® utilisé	Non décrit	Non décrit	Non décrit	Non décrit	Dépendant de l'anticorps : 1 ^{er} comparateur REMICADE®
Biomédicaments sur le marché	Aranesp® Mircera® Neorecormon® Darbepoietin® Eporatio®	Granocyte®	Genotonorm® Norditropin® Nutropinaq® Saizen® Umatrop® Zomatrop®	Gonal® Puregon® Elonva®	Humalog® Novorapid® Apidra® LANTUS® Levemir®	LOVENOX® INNOHEP®	Introna® Pegasys® ViraferonPeg® Roferon®	Avonex® Betaferon® Rebif® Extavia®	21 biomédicaments à disposition des patients
Biosimilaire sur le marché	ABSEAMED® BINOCRIT® RETACRIT® SILAPO® EPOIETIN ALPHA HEXAL®	BIOGASTRIM®, FILGRASTIM HEXAL®, NIVESTIM®, RATIOGRASTIM®, TEVAGASTRIM®, ZARZIO®	OMNITROPE® VALTROPIN®	OVALEAP® BEMFOLA®	Aucun	Aucun	Aucun (ALPHEON® refusé)	Aucun	INFLECTRA® REMSIMA®
Evaluation non clinique	<i>In vitro</i> activité sur le récepteur, essais de prolifération cellulaire <i>In vivo</i> évaluation effet érythrogénique (Normocythaemie Mouse ¹³⁹ Assay décrit dans la pharmacopée)	<i>In vitro</i> activité sur le récepteur G-CSF <i>In vivo</i> chez des rongeurs neutropéniques et non neutropéniques	<i>In vivo</i> chez des rongeurs : évaluation de la prise de poids et/ou de la croissance du tibia chez des rats hypophysectomisés	<i>In vitro</i> activité sur le récepteur : cellules de la granulosa et culture cellulaire <i>In vivo</i> essai de Steelman ¹⁴⁰ Pohley	<i>In vitro</i> Liaison à l'IFG-1 <i>In vivo</i> Non demandées car peu prédictive	<i>In vitro</i> Evaluation de l'activité Anti-FXa et FXa <i>In vivo</i> non demandées si comparabilité démontrée précisément lors de la caractérisation physico chimique si non ; modèle animal thrombose	<i>In vitro</i> liaison aux récepteurs, effet antiviral et antiprolifératif sur des lignées cellulaires. <i>In vivo</i> effet antiviral et antiprolifératif sur des modèles animaux	<i>In vitro</i> liaison aux récepteurs, effet antiviral et antiprolifératif sur des lignées cellulaires. <i>In vivo</i> non demandées	<i>In vitro</i> liaison à l'antigène, liaison aux récepteurs Fc, au complément, FAb. . <i>In vivo</i> réalisées seulement en cas de différences qualitatives montrées par les essais in vitro

¹³⁹ Ramos A.S et Al. ; Biological evaluation of recombinant human erythropoietin in Pharmaceutical Products ; *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* ; 2003 ; 36 (11) ; 1561-1569

¹⁴⁰ Steelman S., Pohley F. ; Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin ; May 1953 ; *Endocrinology* ; 53(6)

	<i>r-EPO</i>	<i>r-G-CSF</i>	<i>r-hGH</i>	<i>r-hFSH</i>	<i>Insuline recombinante</i>	<i>HBPM</i>	<i>r-INFα</i>	<i>r-INFβ</i>	<i>mAbs</i>	
Marqueur PD principal	Nombre absolu de réticulocytes et taux hémoglobine	Nombre absolu de neutrophiles	Taux d'IGF-1 (pour les études PD)	Nombre d'oocytes récupérés	/		B2 microglobuline neoptérine	MxA (GTPase activé par INF) Ou lésion de la SEP évalués par IRM/taux de rechute	Multiples : déterminés par l'étude PK/PD	
Toxicité	Doses répétées sur 4 semaines chez le rat et tolérance locale pour la SC	Doses répétées sur 4 semaines et tolérance locale	Doses répétées sur 4 semaines et tolérance locale	Non demandée sauf si excipient nouveau ou peu connu	Doses répétées sur 4 semaines et tolérance locale	Non demandée sauf si excipient nouveau ou peu connu	Doses répétées sur 4 semaines et tolérance locale	Non décrit	Non demandé car spécifique de l'espèce	
Evaluation Clinique	PK	Dose unique Croisée SC et IV Volontaires sains	Dose unique Croisée SC et IV Volontaires sains	Dose unique Croisée SC Volontaires sains	Dose unique Croisée SC Sujets saines sous contraception orale	Dose unique Croisée SC Patients DT ₁	Non demandées : évalué avec la PD	Dose unique Croisée SC et IV Volontaires sains	Dose unique ou répétée Croisée SC et IV Volontaires sains	Dose unique Croisée (sauf pour les longues demis vies) SC et IV Volontaires sains Une étude par aire thérapeutique
	Paramètre	AUC, C _{max} , t _{1/2}	AUC, C _{max} , t _{1/2}	AUC, C _{max} , clairance	AUC, C _{max} , t _{1/2} , clairance	AUC, C _{max} , t _{1/2}	Ratio Anti-FXa/ FXa TFPI	AUC, C _{max} , t _{1/2}	AUC, C _{max} , t _{1/2}	Importance de la détermination des mécanismes d'élimination
	PD	Au cours de l'étude PK	Au cours de l'étude PK	Au cours de l'étude PK	Au cours de l'étude d'efficacité	Double aveugle Croisée Etude de résistance à l'insuline Glycémie	Randomisée Dose unique SC Sujets sains Croisée	Evaluation comparative pour déterminer le marqueur PD le plus pertinent	Au cours de l'étude PK	En parallèle de l'étude PK

		<i>r-G-CSF</i>	<i>r-hGH</i>	<i>r-hFSH</i>	<i>Insuline recombinante</i>	<i>HBPM</i>	<i>r-INFα</i>	<i>r-INFβ</i>	<i>mAbs</i>	<i>r-EPO</i>
Evaluation Clinique	Efficacité	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle Chacune de deux voies IV et SC (séparément ou par réalisation d'étude « pont ») Patients insuffisants rénaux Phase de correction et de maintenance doivent être évaluées. Durée minimale = 10 mois	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle (2bras) Prophylaxie des neutropénies chimio-induites Groupe de patient homogène (chimiothérapie identique) Durée minimale = 6 mois	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle (2bras) Chez des enfants pré pubères ayant un déficit en hormone de croissance Durée minimale = 18 mois	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle Patientes nécessitant une assistance médicale à la procréation	Non demandées	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle Sujets ayant subi une chirurgie orthoptique Survenue d'un événement (diagnostic par imagerie)	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle Réponse virologique (mesure de l'ARN viral par PCR) Durée minimale = 48 semaines	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle 3bras (placebo sur trois mois) puis deux bras durant minimum 12 mois Patients atteint de SEP Lésions de la SEP évalués par IRM ou pourcentage de patient sans rechute (sans exacerbation)	Double aveugle Randomisées Groupe parallèle Homogénéité de la population recommandée
	Critère primaire	Changement du taux d'hémoglobine après 4 semaines MCID = +/- 0.5g/dl	Fréquence et durée des neutropénies	Vélocité dans l'évolution de la taille mesurée par un outil standard	Survenue d'une grossesse dans les 10 semaines suivantes la FIV	/	/	Mesure de l'ARN viral après 12 semaines	Rémission (basée sur des images IRM)	/
Immunogénicité		12 mois minimum en SC avec obligatoirement un nombre suffisant de patients présentant une anémie rénale	Non décrit	12 mois minimum avec une évaluation tous les 3 mois	Evaluation durant le traitement et 3 mois après la fin pour les administrations en SC	12 mois minimum en SC	Suivi d'Acs et des plaquettes	Evaluation durant la période de traitement et 24 semaines après la fin du traitement	12 mois minimum (tous les mois en début de traitement puis tous les 6 mois) et 6 mois post-autorisation	Une recommandation spécifique a été émise sur ce point
Extrapolation d'indication possible		Oui	Oui	Oui	Oui	Non précisé	Oui	Oui, si le mécanisme d'action est connu	Oui	Oui, dans une même aire thérapeutique

1.8 Le point de vue des opposants aux exigences européennes sur les biosimilaires

Les exigences pour le développement d'un biosimilaire demandent ainsi la réalisation d'essais de Phase I et de phase III. Ce développement, outre son coût, rallonge la durée de développement d'un biosimilaire (environ 6 ans).

De nombreux groupes scientifiques (dont le MiEF (Medecine in Europe Forum))¹⁴¹s'opposent à ces exigences qu'ils jugent trop contraignantes et injustifiées, dénonçant même un protectionnisme industriel voulu¹⁴².

Les principaux arguments avancés sont :

- ***Les caractérisations physicochimiques et biologiques accompagnées d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont suffisantes.***
 - Depuis de nombreuses années des modes de fabrication d'une même substance peuvent poser des problèmes de reproductibilité (exemple la fermentation pour les antibiotiques) induisant des différences d'un lot à l'autre : tous les biomédicaments présentent des variabilités liées à leurs modalités de fabrication. Or, des essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité et le profil d'effets indésirables ne sont pas exigés pour chaque lot.
- ***Les essais cliniques demandés sont une exigence disproportionnée***¹⁴³
 - Pour démontrer l'absence de surcroît d'un événement indésirable rare (comme un événement rare lié à l'immunogénicité) il faut un très grand nombre de patients. Les essais cliniques réalisés ne permettent que de conclure que les deux médicaments ont un effet bénéfique/risque du même ordre, qu'on peut les utiliser aux mêmes fins, en restant attentifs aux signaux de pharmacovigilance, comme pour tous les médicaments.
- ***L'interdiction de substitution n'est pas justifiée*** : puisque la même variabilité peut être observée entre deux lots d'une même spécialité. A cela s'ajoute le fait que les

¹⁴¹MiEF& ISDB ; Copies des médicaments issus de biotechnologies (« biosimilaire ») : l'agence européenne évolue timidement vers plus de pragmatisme ; Réponse conjointe à la consultation de l'EMA ; 31 Octobre 2013 disponible sur <http://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20131031EMAbiosimilairesFR.pdf> consulté le 02/08/2014

¹⁴² Editorial Nature Biotechnology ; Building a wall against biosimilars ; Nature Biotechnology ; Avril 2013 ; 31 (4) : 264

¹⁴³ Prescrire Rédaction ; « L'invention du « biogénérique » : une autre arme au service du protectionnisme industriel » : *Revue Prescrire* ;2003 ; 23 (244) ; 742

Etats membres n'appliquent pas tous les mêmes règles (le Danemark et la Bulgarie autorisent la substitution) remettant en question la pertinence de l'interdiction.

- **Le statut de biosimilaire est peu attractif** (développement long, retour sur investissement faible dû à la non substitution automatique et pas de protection des données) qui pousse les firmes à essayer de positionner leurs molécules comme des « nouvelles substances ».

La revue médicale Prescrire dans l'un de ses articles sur les biosimilaires écrit qu'il est « en tout cas prématuré de légiférer sans connaissance scientifique solide » : il a semblé, au contraire, primordial de légiférer lors de la naissance du concept au début des années 2000 alors que les connaissances et les techniques sur les biomédicaments n'étaient pas optimales. En effet, n'est il pas ainsi préférable de recueillir le maximum d'informations sur un produit avant sa commercialisation (quitte à développer des recommandations trop strictes) puis rediscuter de ces recommandations avec l'évolution des techniques et des connaissances plutôt que l'inverse ? (Figure 41)

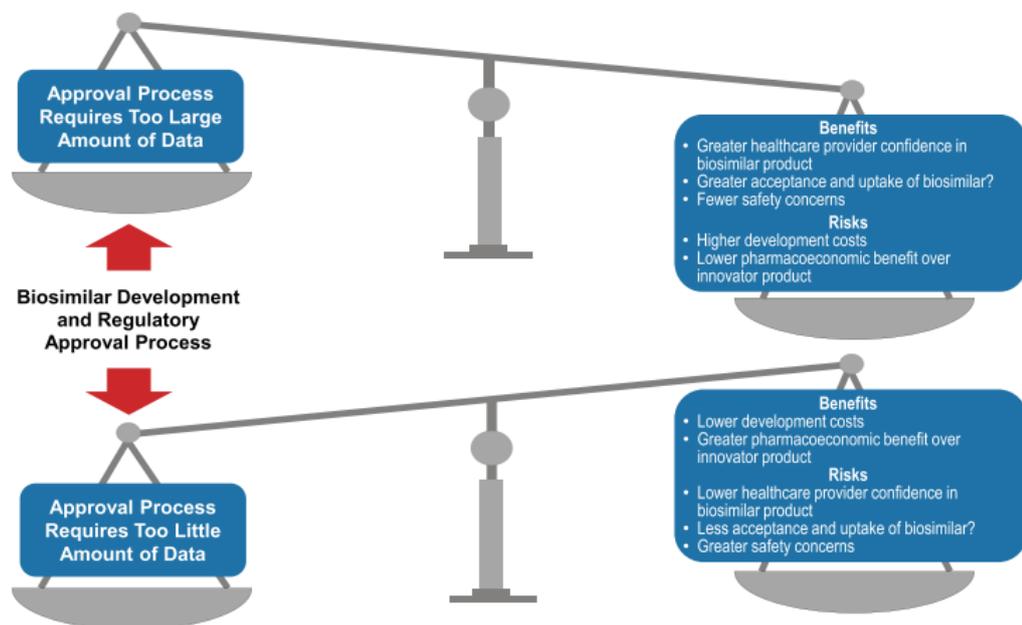


Figure 41 : Bénéfices et risques dans les procédures d'avis

D'après Abraham J.¹⁴⁴

¹⁴⁴ Abraham J. ; Developing Oncology Biosimilars : An Essential Approach for the future ; seminars in Oncology ; Decembre 2013 ; 40 (6) Supp 1 ; S5-S24

C'est dans cette optique que l'EMA inscrit sa volonté de développer et améliorer ses guidelines en ouvrant en 2013 à la consultation son projet d'évolution des recommandations sur les biosimilaires. Ainsi, l'ensemble des arguments cités plus haut sont recevables par l'EMA.

Mais il semble peu probable de prétendre une refonte complète et une remise en question totale de ces recommandations : en effet, elles ont inspiré de nombreuses autres réglementations internationales supposant ainsi le bien-fondé des demandes européennes.

2. Comparaison des réglementations européennes aux réglementations internationales

L'Europe a été pionnière dans le développement de réglementations et de recommandations sur les biosimilaires. Cependant, de nombreux autres pays ont rapidement compris la nécessité d'en faire de même.

Ce paragraphe explique, notamment au travers de l'évolution de la réglementation aux Etats-Unis via la FDA, principale autorité compétente dans le domaine de la santé avec l'EMA, les convergences et les divergences sur la question des biosimilaires entre différents pays ; les réglementations d'autres pays ou organisations seront également abordés.

2.1 USA

Aux Etats-Unis, historiquement, plusieurs cadres juridiques existaient pour les biomédicaments¹⁴⁵ :

- *Le Federal Food Drug and Cosmetic Act* qui permit la mise sur le marché de molécules comme l'insuline, la somatropine en délivrant des « NDAs » : *News application Drug* ». Les copies de ces biomédicaments (Amendements de Hatch-Waxman en 1984)¹⁴⁶ peuvent alors être soumises pour autorisation selon deux procédures :

¹⁴⁵ Pinheiro D. Bilan 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ? ; Th D Pharm, Nancy; 2012.

¹⁴⁶ McCamish M., Woollett G. ; The state of art in the development of biosimilars ; *Clinical Pharmacology and therapeutics* ; March 2012 ; 91 (3) ; 405-417

- Le système pour les génériques (Article 505 j) appelé ‘Abbreviated New Drug Application’(ANDA) : les molécules soumises à cette loi obtiennent une substitution totale au princeps pour toutes les indications.
- Le système d’autorisation simplifiée (Section 505 b 2) : les copies soumises à cette section ne peuvent pas avoir l’autorisation de substitution et ne peuvent être autorisées que pour quelques indications du princeps.

La FDA a autorisé trois biosimilaires avec une ANDAs (dont l’énoxaparin, « générique » du LOVENOX®) et huit en suivant la régulation 505b 2 (dont l’OMNITROPE®).

- Les molécules autres que l’insuline et la somatropine relevaient d’un autre système juridique : « *la loi PHS Public Health Service* » (section 351 (a)) qui permet de délivrer une BLA (biologics license application). Cette loi ne définissant pas les procédures pour les copies de ces médicaments.

Le cadre juridique à appliquer était ainsi peu clair, et très dépendant de la molécule initiale, de la procédure choisie, des données disponibles et du laboratoire.

La FDA a vite reconnu l’importance de développer une réglementation spécifique en votant en 2010 la loi « Approval pathway for Biosimilar Biological Product » par le « US Biologics Price Competition and Innovation Act » (BPCIA).

Tout comme en Europe, ce texte a été rédigé dans l’idée que les biosimilaires ne sont pas des génériques et qu’une bioéquivalence n’est ainsi pas suffisante : les biosimilaires ne peuvent donc pas bénéficier de la procédure allégée « Abbreviated New Drug Application » applicable au générique mais d’une procédure donnant lieu à une « Abbreviated Biologics License Application ».

La FDA a également émis des avant-projets de recommandations en 2012¹⁴⁷ pour la démonstration de la biosimilarité à un produit de référence dans le but de démontrer qu’il n’existe pas de différence en termes de sécurité, de puissance et de pureté.

¹⁴⁷ FDA ; Guidance for Industry ; Scientific Consideration in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product ; Draft Guidance ; Fev 2012

	US FDA Guidance 2012	EMA Guidance 2013
Similarité	Approche par étape et au cas par cas	
Différences	Spécifie que la FDA évaluera la totalité des preuves qui démontrent la biosimilarité Accentue l'importance de l'immunogénicité	Spécifie que le principe directeur est d'établir la similarité pour prouver que la sécurité et l'efficacité s'appliquent au biosimilaire. Recommande un développement autonome de la molécule si des différences importantes apparaissent entre les molécules.

Tableau 13 : Principales similarités et différences entre les recommandations européennes et américaines

Ces recommandations préconisent elles aussi une approche par étape (Analyses structurales, Analyses fonctionnelles, Données animales et Etudes cliniques) (Tableau 13).

2.2 *World Health Organization*

L'OMS a également développé des recommandations¹⁴⁸ en avril 2010 afin de pallier à l'absence de réglementation des biosimilaires dans certains pays. Par exemple, en Russie les biosimilaires sont soumis à la même réglementation que les génériques¹⁴⁹.

Cette directive a ainsi pour but de développer un consensus mondial¹⁵⁰.

Elle reprend les principes développés par l'EMA : approche par étape et au cas par cas, démonstration de la comparabilité qualitative, pré clinique et clinique, à un produit de référence commercialisé. Les concepts clés des recommandations de l'OMS sont essentiellement les mêmes que ceux de l'EMA.

¹⁴⁸ WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, October 2010; Guideline on evaluation of Similar Biotherapeutic Products.

Disponible sur

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf consulté le 9 Juin 2014.

¹⁴⁹ Registration of pharmaceutical products in russia : <http://pharmareg.ru/upload/ReportAChorichFrankfurt.pdf> consulté le 29 Mai 2014.

¹⁵⁰ Knezevic I, Griffiths e ; Global Issues, National Solutions ; *Biological* ; 2011 ; 39 ; 252-255

2.3 Autres pays

En Juin 2006, l’Australie a adopté les recommandations européennes sans modifications, et en l’état. Au Canada, c’est en 2010 que des recommandations ont été publiées suivant les principes directeurs énoncés par l’EMA. Au Japon, des recommandations plus spécifiques ont été émises en 2009. Elles diffèrent des recommandations européennes sur le nom des molécules pour assurer la traçabilité¹⁵¹ : le nom de chaque biomédicament, biosimilaire ou non doit être clairement distinct et unique. Le Tableau 14 présente les principales lignes directrices pour l’Europe, les USA, l’OMS, le Canada et le Japon. La Figure 42 : montre une vision globale, au niveau international, des réglementations appliquées.

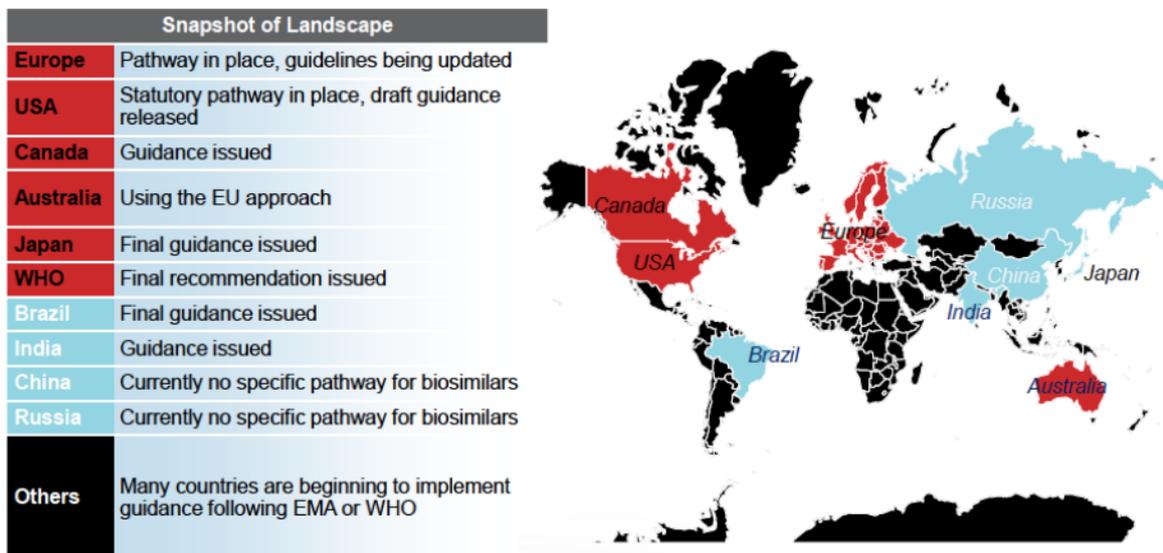


Figure 42 : Vue d’ensemble au niveau international des réglementations appliquées

¹⁵¹Niederwieser D., Schmitz S ; ; Biosimilar agents in oncology/haematology : from approval to practice ; *European Journal of haematology* ; 2011 ; 86 ; 277-288

Tableau 14 : Résumé des réglementations et recommandations portant sur les biosimilaires

	EU	USA	OMS	Canada	Japon
Nom donné	Biosimilaire	Follow on product	Similar Biotherapeutics products	Subsequent entry Biologics	Biosimilaire
Autorité	European Medicine Agency et Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	Food and Drug Administration	Organisation Mondiale de la Santé	Health Products and Food Branch, Health Canada	Ministry for Health labor and Welfare (MHWL) , Pharmaceutical and Food safety bureau
Principal régulation	Directive 2001/83/CE et Guideline on similar medicinal products	Biologics Price Competition and innovation act of 2009 Et Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Products	Guideline on evaluation of Similar Biotherapeutics Products	Guidance for sponsors :Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics	Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy for Biosimilar products
Date	Octobre 2005	2010 et 2012	Octobre 2009	2010	Mars 2009
Définition	Tout biomédicament qui entre dans la définition d'un biosimilaire (démonstration possible de la similarité avec un produit de référence) Vaccins sont considérés au cas par cas Les médicaments dérivés du sang ne sont pas compris	Tous virus, sérum, toxine, vaccins, composé du sang, produit allergène, protéines utilisés à des fins thérapeutiques.	Produit de biothérapie établi et caractérisé. N'intègre pas les vaccins, les produits dérivés du sang.	Tous produits biotechnologiques issus de procédés de biotechnologie modernes (ADN recombinant, culture cellulaire)	Protéine recombinante, polypeptide.

	EU	USA	OMS	Canada	Japon
Produit de référence	Autorisé dans un pays de l'UE selon la procédure en vigueur	Autorisé aux Etats unis	Autorisé dans le pays en question ou dans un pays ayant des exigences réglementaires reconnues et une expérience dans l'évaluation et le suivi post marketing	Autorisé au Canada avec un dossier complet ainsi que l'existence de données suffisantes (expérience) en termes de sécurité et d'efficacité.	Autorisé au Japon
Qualité	Exercice de comparabilité complet ainsi qu'une caractérisation des impuretés.	Données d'étude analytique montrant la similarité entre les deux produits (des différences mineures entre les composés inactifs sont tolérées)	Caractérisation physico chimique et biologique comparée au produit de référence. Tous les aspects de qualité et d'hétérogénéité doivent être évalués.	Un dossier complet comprenant les données chimiques, de production et de contrôle doit être fourni et associé à des résultats d'étude comparative démontrant la similarité.	Etudes comparatives (structure, composition, propriétés physico chimique, activité biologique, propriétés immunologiques)
Données pré cliniques	Etude comparative dans le but de détecter des différences de réponse entre le biosimilaire et sa référence. In vitro : liaison aux récepteurs ou sur des cellules In vivo chez l'animal : étude PD et au moins une dose répétée pour évaluation de la toxicité.	Données dérivées d'étude animale (évaluation de la toxicité) pour démontrer la similarité.	L'évaluation pré clinique doit inclure : la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et une étude comparative en dose répétée chez l'espèce animale la plus adaptée. La quantité de données nécessaires est dépendante des spécificités du produit. In vitro : liaison aux récepteurs ou sur des cellules doivent être conduite pour établir la comparabilité de l'activité pharmacodynamique In vivo chez l'animal	Des études pré cliniques comparatives et capables de détecter des différences significatives entre le biosimilaires et le produit de référence doivent être conduites avant le début des études cliniques. Des études in vitro (liaison au récepteurs ou sur cellules) doivent être réalisées si possible. Des études in vivo chez l'animal incluant des études pharmacodynamiques et une dose répétée évaluant la toxicité.	Avant la réalisation d'étude clinique, le demandeur doit réaliser des études pré cliniques afin de vérifier que le biosimilaire peut être administré à l'homme. L'action pharmacologique doit être comparée entre le biosimilaire et son produit de référence. De plus, l'étude de la toxicité à doses répétées et de toxicocinétique peuvent être utiles.

	EU	USA	OMS	Canada	Japon
Etude PD	Marqueurs permettant de déterminer la similarité pharmacodynamique (liaison aux récepteurs, essais sur des cellules) ainsi que des études chez l'animal	Etude PD comparative avec des critères pertinents et sur une durée suffisante pour permettre de détecter toutes différences.	Etude PD pour étudier la relation dose-exposition et l'effet particulièrement à différentes doses	Etude PD comparative utilisant des marqueurs pertinents et validés	Comparaison de marqueurs pharmacodynamiques permettant de refléter l'efficacité.
Etude PK	Dose unique en SC et IV pour évaluer le profil PK (absorption, biodisponibilité et élimination)	Etude PK comparative pour démontrer la similarité dans l'exposition (ADME et concentration sérique dans le temps). Pour les produits ayant un temps de demi-vie faible une étude en cross over peut être recommandée, pour les longues demi vies : étude en parallèle.	Etude PK comparative (cross over, dose unique) pour étudier absorption, biodisponibilité et élimination dans une population homogène à une dose suffisante pour permettre de détecter une différence.	Etude comparative pour déterminer les différences d'absorption et d'élimination (clairance et demie vie)	Etude comparative en cross over utilisant le même mode d'administration et l'AUC et le Cmax comme critère principal
Efficacité	Essais cliniques comparatifs (sécurité et efficacité) Au moins un essai d' équivalence ou un essai clinique à trois bras (placebo/référent/biosimilaire).	Essais cliniques comparatifs (sécurité et efficacité) : essais d'équivalence ou de non infériorité avec des critères d'évaluation et une population sensible.	Etude clinique doit être construite de façon à démontrer la comparabilité en termes de sécurité et d'efficacité. Recommandée en double aveugle et randomisée , avec une puissance important.	Essais cliniques comparatifs (de préférence d' équivalence , parfois non-infériorité tolérée dans certains cas) pour évaluer la sécurité et l'efficacité. Les insulines ne requièrent qu'une étude comparative pour la sécurité.	Les études cliniques sont généralement demandées sauf dans le cas où les données pré clinique sont suffisantes pour démontrer la bioéquivalence et l'équivalence en termes de qualité. Des études cliniques comparatives doivent être réalisées pour vérifier l'efficacité dans l'indication pour laquelle l'autorisation est demandée.

	EU	USA	OMS	Canada	Japon
Immunogénicité	Evaluation de l'immunogénicité pour chaque indication .	Evaluation comparative, avec des essais validés et un suivi suffisant pour permettre de détecter le type d'anticorps .	L'immunogénicité doit être systématiquement évaluée. La fréquence et le type d'Acs ainsi que les conséquences cliniques possibles doivent être comparées à ceux du produit de référence.	Le sponsor doit également évaluer l' immunogénicité par des méthodes validées afin de calculer la concentration ou le titre des Acs ainsi que le type d'Acs (neutralisant ou liant) et l'impact sur l'efficacité et la sécurité (lien avec la pharmacodynamique)	Le sponsor doit également évaluer l' immunogénicité . Etude comparative pour évaluer la qualité du produit et identifier les impuretés.
Extrapolation d'indication	Possibilité, dans certains cas, d'extrapoler la similarité à d'autres indications. Justification nécessaire et basée sur l'expérience clinique, la sécurité, les données existantes, similarité d'action dans les deux indications	Possible et dépendante du mécanisme d'action, de la PK et de la distribution.	Extrapolation possible si le test clinique est suffisamment sensible pour démontrer : <ul style="list-style-type: none"> - toutes différences potentielles entre le biosimilaire et son référent - même mécanisme d'action et/ou l'action sur le même récepteur - Sécurité et immunogénicité clairement établies pour le biosimilaire. 	L'extrapolation peut être justifiée dans le cas : <ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme d'action identique, - Mécanisme d'action physiopathologique identique dans le cadre de la maladie - Profil de sécurité démontré pour la population cible - Expérience clinique avec le produit référent. 	L'extrapolation peut être permise dans le cas : <ul style="list-style-type: none"> - Le mécanisme d'action est clairement défini - Le demandeur peut démontrer la similarité pharmacologique des produits dans le cadre de la nouvelle indication - Le mécanisme d'action ne diffère pas selon les indications.
Nom	Biosimilaire doit être clairement identifié du référent : nom, apparence et packaging différents.	Non abordé	Biosimilaire clairement identifiable par un nom unique (INN : International Non proprietary Name)	Non abordé	Noms (INN et commercial) doit être clairement distinguable de celui du référent. Le nom commercial doit être suivi de 'follow on 1'. Pour le nom non commercial il doit être suivi de BS

	EU	USA	OMS	Canada	Japon
Pharmacovigilance et mangement des risques	Plan de gestion des risques et pharmacovigilance (post marketing safety reports) soumis identiques et obligatoires à ceux demandés pour un biomédicament.	REMS : risk evaluation and mitigation strategy	Plan de Pharmacovigilance (post marketing safety reports) Plan de gestion des risques peuvent être nécessaires	Plan de Pharmacovigilance (post marketing safety reports) Et Plan de gestion des risques obligatoires	Plan de Pharmacovigilance Plan de gestion des risques obligatoires
Substitution et interchangeabilité	Substitution déterminée au niveau national. Interchangeabilité non garantie	Substitution déterminée au niveau de chaque état Interchangeable si biosimilaire et effet clinique attendu identique chez tous les patients traités. Démonstration en cas d'administration répétée que le Switch entre les deux n'entraîne pas une augmentation des risques comparés à l'utilisation du référent seul.	Non abordé	Autorisation d'un biosimilaire ne correspond pas à une déclaration d'équivalence au produit de référence. L'autorité ne recommande pas une substitution automatique.	Substitution doit être évitée durant la durée de la surveillance post autorisation. Interchangeabilité non autorisée.
Protection	Mise sur le marché autorisée 10 ans après l'autorisation du produit référent (8 de protection des données plus 2 ans d'exclusivité du marché). Une année additionnelle peut être accordée en cas de nouvelle indication.	Mise sur le marché autorisée 12 ans après l'autorisation du produit référent. Un an d'exclusivité pour le premier interchangeable similaire.	Non abordé	Mise sur le marché autorisée 8 ans après l'autorisation du produit référent. Pas de dépôts de dossier pour un biosimilaire dans les 6 premières années.	Mise sur le marché autorisée 6 ans après l'autorisation du produit référent.

3. Plan de développement et expériences de biosimilaires présentés à l'EMA

A ce jour, une vingtaine de biosimilaires ont été développés en s'appuyant sur les recommandations européennes ou internationales. Dans cette partie, quelques exemples de développements cliniques soumis aux autorités seront présentés (principalement en France et en Europe) par classes de molécules en mettant en perspective les recommandations européennes ou internationales.

3.1 Erythropoïétine

L'EPO est produite par la technique de l'ADN recombinant et possède la même séquence que l'hormone naturelle : le produit diffère en nombre et en type d'isoformes (importance de la glycosylation des différents isoformes qui impacte la pharmacocinétique). Comme discuté dans le chapitre 3, cette hormone est indiquée dans le traitement de l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Les EPOs recombinantes sont généralement bien tolérées et ont une marge thérapeutique large.

Elle est généralement administrée par voie IV ou SC, à différentes doses : la posologie est très patient-dépendante (stock en fer, teneur basale en hémoglobine, traitement concomitants). Les effets indésirables généralement attendus peuvent être l'hypertension et des complications thrombotiques mais des cas d'érythroblastopénie ont également été reportés après administration d'EPO recombinante¹⁵².

Plusieurs EPOs sont commercialisées en France : l'EPREX® a été sélectionné comme médicament de référence dans le cadre du développement de produits biosimilaires.

Selon les recommandations de l'EMA, les érythropoïétines biosimilaires devront être testées dans au moins deux études cliniques d'efficacité randomisées en double-aveugle avec

¹⁵²MacDougall I. et Al. ; Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents : new insights ; *Kidney International* ; 2012 ; 81 ; 727-732

un produit de référence et effectuées de préférence chez des sujets insuffisants rénaux (le nombre de patients n'est pas précisé)¹⁵³.

Deux possibilités sont exposées par l'EMA :

- Réalisation de deux essais séparés : une étude de « phase de correction » de l'anémie (par exemple dans une population en pré dialyse ou chez des patients ne recevant pas de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse) et une étude de « phase de maintenance » (par exemple dans une population en hémodialyse ou chez des patients déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse) (Figure 43).

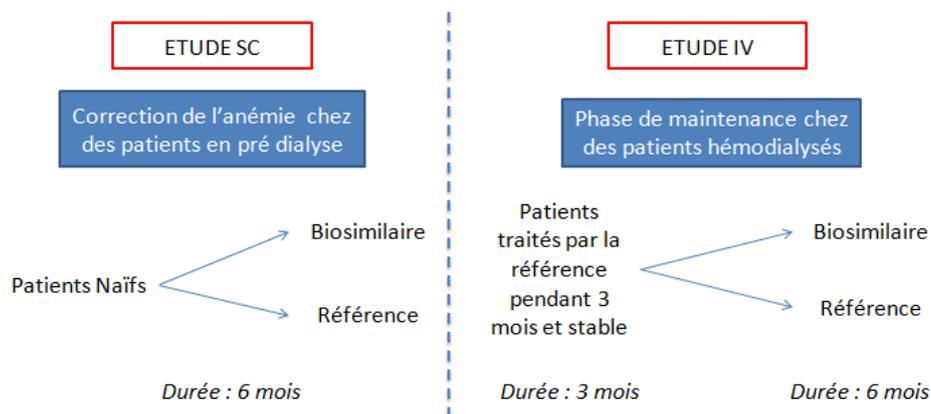


Figure 43 : Etudes cliniques recommandées pour les EPOs

- Réalisation d'une étude comparative pour une seule voie d'administration : il faut dans ce cas fournir des données issues d'études comparatives de PK/PD (chez des sujets sains) en dose unique et répétée. Dans ce schéma et sachant que la voie SC est plus immunogène il est préférable de réaliser l'essai comparatif pour la voie SC et les études PK/PD « ponts » pour la voie IV.

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.

Fin 2007, plusieurs biosimilaires de l'EPREX® (érythropoïétine alpha) ont été approuvés par l'EMA. Bien que mis sur le marché par des compagnies différentes, les

¹⁵³ CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin EMA, 2006 Référence CHMP/94526/05

produits HX575 (érythropoïétine alpha) et SB309 (érythropoïétine zêta) sont produits chacune par le même fabricant (Figure 44).

Nom de la Substance Active	Nom commercial	DCI	Date Autorisation
HX575	EPREX®	Epoietin Alfa	09/02/1994
	BINOCRIT®		28/08/2007
	EPOEITIN ALPHA HEXAL®		
	ABSEAMED®		
SB309	RETACRIT®	Epoietin Zeta	18/07/2007
	SILAPO®		

Figure 44 : EPOs et biosimilaires correspondants autorisés en Europe

3.1.1 HX575

Le HX575 possède la même séquence en acides aminés que l'EPREX® mais un nombre de glycosylations différent (environ 40% supérieur). En 2007, le HX5 a été évalué sur un dossier comprenant une comparaison à l'EPREX® au cours de plusieurs études cliniques¹⁵⁴. Cinq études de pharmacologie ont été réalisées chez des volontaires sains afin d'évaluer le profil pharmacocinétique de l'HX575 après des doses uniques ou multiples en SC et en IV¹⁵⁵¹⁵⁶.

L'étude pharmacocinétique principale étant une étude PK en IV qui a démontré l'équivalence des biomédicaments en termes **d'AUC**, en utilisant des marges identiques à la démonstration de la bioéquivalence de générique : **80%-125%**.

Les études de **pharmacodynamie** ont été basées sur **le taux de réponse d'Hb** (AUC de l'Hb) avec une marge d'acceptabilité de **97% à 103%** ; calculée à partir de la marge d'équivalence souhaitée pour la phase III et à partir de la MCID.

Deux études cliniques d'efficacité randomisées, en double aveugle et en groupe parallèle incluant au total 922 patients ont ensuite été réalisées. L'étude principale portait sur des patients sous hémodialyse. Ces patients étaient randomisés et poursuivaient leurs traitements par EPREX® ou débutaient un traitement par HX575. Le critère principal de cette

¹⁵⁴ EMA ; Scientific Discussion ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf consulté le 14 Juin 2014.

¹⁵⁵Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, VensCapell B, Kinsig M. Bioequivalence of HX 575 (recombinant human epoietin alpha) and a comparator epoietin alpha after multiple subcutaneous administrations ; BMC Clinical Pharmacology ; 2009 ;83 :122-130

¹⁵⁶Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, VensCapell B, Kinsig M. Bioequivalence of HX 575 (recombinant human epoietin alpha) and a compartorepoietin alpha after multiple intravenous administrations ; BMC Clinical Pharmacology ; 2009 ; 9 :10

étude pivot était la **différence entre les traitements pour le changement du taux d'hémoglobine** entre la baseline/le screening et la période d'évaluation.

Les changements observés ont été pour l'EPREX® 0.06 ± 0.12 g/dl et 0.15 ± 0.09 g/dl pour le HX575 avec une marge d'équivalence fixée à 0.5g/dl. La différence dans la population PP était de 0.08 g/dl (95%CI ; 0.17-0.34) et dans la population ITT 0.19g/dl (95%CI ; -0.04 ; 0.42) démontrant ainsi la comparabilité des deux traitements.

Pour autant, les études ont relevé des **différences dans les réductions de doses** (adaptation après la phase d'initiation) entre la dose initiale et celle après 1 mois de traitement (diminution de 7.4% pour la référence et 3.8% pour le HX575). Ceci peut suggérer des différences dans les doses nécessaires à une réponse clinique identique à plus long terme : des recommandations ont donc été issues de ces résultats pour suivre le taux d'hémoglobine lors d'un changement d'érythropoïétine pour un dosage équivalent.

3.1.2 SB 309

Le SB309 possède également une séquence en acides aminés identique mais, le nombre de glycosylations est plus important avec la présence de variants de l'acide neuraminique. En 2007, le RETACRIT® (époïetin zeta de hospira) ou SB309 (nom de molécule) a été évaluée sur un dossier comprenant une comparaison à l'EPREX® au cours de plusieurs études cliniques¹⁵⁷.

Deux études de pharmacocinétique chez des patients insuffisants rénaux ont été réalisées : **biodisponibilité après une injection unique en IV** et une étude de biodisponibilité **comparant la voie IV et la voie SC**. Elles **n'ont pas été complétées par une étude de pharmacodynamie** en raison du mécanisme d'action connu et très documenté de l'EPO. Malgré les recommandations de l'EMA qui préconisent la réalisation de ces études pour s'assurer que le marqueur choisi (ici le nombre absolu de réticulocytes) est le marqueur le plus approprié pour démontrer l'activité de l'érythropoïétine, cela n'as pas eu d'impact sur l'avis favorable.

L'étude d'efficacité a consisté en plusieurs études cliniques en double aveugle, versus référence, groupe parallèle :

- Deux études principales portant sur 609 patients insuffisants rénaux anémiques (hémodialysés) évaluant la modification du taux d'hémoglobine après 8 semaines de traitement par injection IV de BINOCRIT® ou d'EPREX®.

¹⁵⁷ EMA ; Scientific discussion about Retacrit® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf consulté le 14 Juin 2014

- Une seconde étude a été menée dans le cadre d'injection par voie SC chez 407 patients atteints d'anémie chimio-induite.
- Une étude, chez des sujets en insuffisance rénale sévère a du être stoppée en raison de la **survenue de cas de PRCA**.

Les études cliniques sur les biosimilaires de l'EPREX® ont souligné des points importants :

- **Les différences des relations dose-effet pouvant être observées entre référence et similaire (HX575), amenant à des recommandations pour les cliniciens quant à l'initiation d'un traitement par des biosimilaires sans pour autant porter préjudice au similaire.**
- **Malgré la faiblesse de puissance des essais et la prévalence des événements rares comme les PRCA, il a été possible dans ce cas de mettre en évidence des événements rares grâce aux essais cliniques.**

3.2 G-CSF

Le G-CSF (Growth Colony Stimulating factor) est une glycoprotéine qui stimule la production de cellules (prolifération des cellules progéniteurs et différenciation) par la moelle osseuse, et notamment la production des neutrophiles (globules blancs) essentiels à la réaction immunitaire (1ère ligne). Les biomédicaments actuellement autorisés sont obtenus par expression chez *E. Coli* (Filgrastim®) et en CHO (Chinese Hamster Ovary) (Lenogastim®) ; ils sont utilisés pour réduire/traiter les neutropénies.

Le produit de référence pour les facteurs de croissance est le NEUPOGEN® mis sur le marché en 1991. Six biosimilaires du NEUPOGEN® sont déjà sur le marché¹⁵⁸, mais le développement des facteurs de croissance continue et de nouvelles molécules devraient être mises sur le marché dans les années à venir¹⁵⁹ (Tableau 15).

¹⁵⁸ Gascon et Al; ; Presently available biosimilars in hematology-oncology : G-CSF ; *Targ Oncology* ; 2012 ; 7(supp1);S29-S34

¹⁵⁹ Crobu D et Al. ; Preclinical and clinical phase I studies of a new recombinant filgrastim(BK0023) in comparison with Neupogen® ; *BMC Pharmacology et Toxicology* ; 2014 ; 15 :7

Tableau 15 : Liste des G-CSF autorisés en Juin 2014

Nom Commercial	Date autorisation
NEUPOGEN®	15/07/1991
NIVESTIM®	08/06/2010
RATIOGRASTIM®	19/08/2008
BIOGRASTIM®	15/09/2008
TEVAGRASTIM®	
ZARZIO®	06/02/2009
FILGRASTIM®	

3.2.1 ZARZIO®

Le ZARZIO®/Filgastrim Hexal® (Sandoz Biopharmaceuticals), produit à partir d'E. Coli, diffère du NEUPOGEN® par sa séquence N-terminal. Le développement du ZARZIO® a inclus quatre études pharmacologiques (Phase I) et une étude de phase III¹⁶⁰.

Les **4 études** de phase I ont été réalisées chez des **sujets sains** (146 volontaires au total)¹⁶¹, elles étaient randomisées, croisées et en double aveugle. Ces quatre études ont testées chacune une **dose différente** : chacune de ces doses appartenant à la partie linéaire de la course dose-réponse de la référence (Figure 45).

	EP06-101	EP06-102	EP06-103	EP06-105
Type of study	Randomized, double-blind, two-way crossover, single center	Randomized, double-blind, two-way crossover, single center	Randomized, double-blind, two-way crossover, with two-dose groups, single center	Randomized, double-blind, two-way crossover, single center
Number of subjects	40	26	2 × 28	24
Study population	Healthy volunteers	Healthy volunteers	Healthy volunteers	Healthy volunteers
Duration of exposure	2 weeks (7 days per substance)	2 days (1 day per substance)	2 weeks (7 days per substance)	2 days (1 day per substance)
	Washout period of 28 days	Washout period of 12–18 days	Washout period of 28–40 days	Washout period of 14 days
Dose (µg/kg)	10	5	2.5 or 5	1
Frequency of dosing	Multiple s.c. injections	Single i.v. infusion	Multiple s.c. injections	Single s.c. injection
Objectives	Primary: evaluate PK bioequivalence Secondary: compare PD, safety, local tolerance	Primary: evaluate PK bioequivalence Secondary: compare PD, safety	Primary: evaluate PD equivalence Secondary: safety, local tolerance, PK	Primary: evaluate PD equivalence Secondary: safety, local tolerance, PK

Figure 45: Design des études de Phase I
D'après Gascon et Al.

¹⁶⁰ EMA ; Scientific discussion about Zarzio® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000917/WC500046528.pdf consulté le 14 Juin 2014

¹⁶¹ Gascon et Al. ; Clinical experience with ZARZIO® in Europe : what have we learned ? ; Support Care Cancer ; 2013 ; 21 ; 2925-2932

Les études de pharmacodynamie (évaluant le nombre absolu de neutrophile et CD34+) et de pharmacocinétique (concentration de ZARZIO® dans le sérum) comparatives ont été réalisées en parallèle. Toutes les études ont été réalisées sur un centre unique.

Dans le cadre des facteurs de croissance, les sujets sains sont plus sensibles aux changements du taux de G-CSF car leurs moelles épinières est plus répondeuse que celles des patients sous chimiothérapie : une population saine est donc recommandée pour les études de Phase I.

Egalement, durant ces études **les paramètres d'élimination** ont été étudiés car le mécanisme d'élimination du G-CSF est médiée par la cible (liaison au récepteur amenant à une cinétique d'élimination non linéaire) par l'intermédiaire de modélisation statistique.

L'exercice de comparabilité de l'efficacité s'est principalement basé sur les résultats PD chez le sujet sains, ainsi seule une étude « support » de phase III a été effectuée pour compléter les données concernant la sécurité et l'immunogénicité.

Cette étude de phase III a été réalisée chez 170 patientes **atteintes d'un cancer du sein de stade II à IV**, n'ayant pas reçu de précédents traitements de chimiothérapie. Cette étude était **en ouvert, avec un seul bras de traitement**.

Le critère primaire étant la démonstration de l'efficacité du traitement en prophylaxie dans le cadre d'un traitement chimiothérapique (doxorubicine et docetaxel) basé sur le nombre absolu de neutrophiles. Le traitement était administré en IV le premier jour de l'administration de la chimiothérapie puis en SC, pendant 14 jours.

L'ensemble de ces études a permis de démontrer l'équivalence entre le NEUPOGEN® et le ZARZIO®¹⁶². De plus, au cours de ces études **aucun patient n'a développé d'Ac_s** sous ZARZIO® contrairement à 3% des patients pour le NEUPOGEN®, démontrant la sécurité du biosimilaire d'un point de vue immunologique.

Des **études récentes et post-marketing**^{163, 164} chez des patients sous chimiothérapie atteints de différentes tumeurs ont permis de confirmer et de renforcer l'équivalence entre le ZARZIO® et le NEUPOGEN®.

3.2.2 XM02

Le XM02 est le nom de la molécule active des biosimilaires BIOGASTRIM®, RATIOGASTRIM®, TEVAGASTRIM® (laboratoire TEVA)¹⁶⁵. Elle aussi se différencie du

¹⁶²Gascon et Al. ; Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment ; Annals of oncology ; 2010 ; 21 ; 1419-1429

¹⁶³Manko et Al. ; A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in poietic cell mobilization ; Pharmacology Report ; 2014 ; 66 ; 239-242

¹⁶⁴Gasconet Al. ; Clinical experience with ZARZIO® in Europe : what have we learned ? ; Support Care Cancer ; 2013 ; 21 ; 2925-2932

NEUPOGEN® par sa séquence N-Terminale ainsi que sa non-glycosylation. Le XM02 a été comparé au NEUPOGEN® au cours de **deux études de phase I** (évaluant la PK et la PD) chez des volontaires sains et **trois études d'efficacité chez des patients**¹⁶⁶ : une chez des patients atteintes de cancers du sein (étude principale), une étude chez des patients atteints de cancer du poumon et une étude chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien.

3.2.3 NIVESTIM®

Le NIVESTIM® (Hospira) a été comparé au NEUPOGEN® lors de deux études chez le volontaire sain et d'une seule étude principale portant sur 279 femmes souffrant d'un cancer du sein traitées par des médicaments anticancéreux¹⁶⁷.

La première étude était une étude en ouvert, comparant pour la première une dose unique en SC puis en IV (période croisée) permettant d'évaluer la comparaison des propriétés PK. La seconde étude de phase I évaluait la PD (durée des neutropénie sévère après un cycle de traitement), en double aveugle, dose multiple en SC et en période croisée¹⁶⁸.

3.2.4 Discussions

Le Tableau 16 résume les études présentées lors de la soumission aux autorités européennes : le ZARZIO® a été approuvé sur les résultats chez les volontaires sains plutôt que sur l'unique étude de Phase III réalisée en ouvert. Ceci est expliqué par la structure identique des molécules, contrairement au XM02, qui lui, a une structure différente et pour lequel le laboratoire s'est appuyé sur trois études de Phase III. Le NIVESTIM®, arrivé en dernier a bénéficié de l'avis favorable et de l'expérience de ses prédécesseurs : le nombre d'études présentées a été largement inférieur.

Lors du développement d'un biosimilaire, l'environnement concurrentiel et la disponibilité des résultats des études réalisées pour d'autres molécules peuvent avoir un impact important sur le nombre d'études à réaliser et la quantité de données à fournir aux autorités.

¹⁶⁵Gascon P ; Presently available biosimilars in hematology-oncology : G-CSF ; TargOncology ; 2012 ; 7(suppl1) ; S29-S34

¹⁶⁶ EMA ; Scientific discussion about Biogastrim® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000826/WC500053904.pdf consulté le 14 Juin 2014

¹⁶⁷ EMA ; Scientific discussion about Nivestim® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/001142/WC500093664.pdf consulté le 14 Juin 2014

¹⁶⁸ Waller C. ; Bronchud M. ; Mair S. ; Challand R. ; Cmparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgem filgrastim : results from randomized, phase I trial ; *Ann Hematol* ; 2010 ; 89 : 971-978

		ZARZIO®	Biogastrim® Ratiogastrim® Tevagastrim®	NIVESTIM®
Caractéristique du produit	Produit par	E.Coli		
	Différence avec la référence	Différence de solution tampon utilisée dans la culture cellulaire (glutamate versus acétate)	Différence de pH et de concentration en polysorbate 80	Tampon acétate
	Séquence N Terminal	Identique	Non glycosylée, Séquence contenant Méthionine	Non glycosylée, Séquence contenant Méthionine
Données pré clinique	PK	Avec l'étude de PD	2 études PK	Avec l'étude de PD
	PD	études PD (4 in vitro)	7 études PD (4 in vitro)	1 étude réalisée chez des rats neutropéniques
	Toxicologie	3 études de toxicité (étude en dose répétée comparative, toxicocinétique et étude de tolérance)	6 études (dose répétée)	1 étude de toxicité
Données clinique	Phase I PK/PD	4 études chez des volontaires sains	2 études comparatives chez des volontaires sains	2 études chez des volontaires sains
	Phase III	1 étude non-contrôlé chez des patientes avec un cancer du sein	3 études chez des patients avec un cancer du poumon, du sein (étude principale) et lymphome	1 étude chez des patientes avec un cancer du sein
	Efficacité	Approuvé similaire au NEUPOGEN® sur la base des résultats chez le volontaire sain (Nombre absolu de neutrophile et CD34+)	Approuvé similaire au NEUPOGEN® (Nombre absolu de neutrophile)	Approuvé similaire au NEUPOGEN® (Nombre absolu de neutrophile)
	Immunogénicité	Aucun Acs détecté au cours des études cliniques	Aucun Acs détecté au cours des études cliniques	Aucun Acs détecté au cours des études cliniques

Tableau 16 : Résumé des études réalisées pour les biosimilaires du NEUPOGEN®

3.3 Somatropine

L'hormone de croissance (hGH) ou somatropine est une hormone polypeptidique secrétée par l'hypophyse. Elle a un rôle primordial pendant l'enfance et l'adolescence car elle stimule la croissance et la reproduction des cellules humaines. Egalement, elle influence la façon dont le corps prend en charge les protéines, les graisses et les glucides : action anabolique, lipolytique et rôle sur la croissance osseuse¹⁶⁹.

La somatropine recombinante (rhGH) est produite par la méthode de l'ADN recombinant : elle est indiquée dans le cadre de retards de croissance, de déficit en hormone somatotrope. Les médicaments de référence sont GENOTROPIN® et HUMATROPE®.

La rhGH a une marge thérapeutique large chez les enfants mais les adultes sont plus sensibles pour certains effets indésirables.

L'immunogénicité des rhGH peut être importante car la formation d'AcS a été observée et l'administration SC augmente leur potentiel immunogène : une évaluation tous les 3 mois au cours des différentes études est recommandée.

L'OMNITROPE® est le premier biosimilaire à avoir été approuvé en Europe. C'est une hormone de croissance recombinante (rhGH) Le produit de référence utilisé est le GENOTROPIN® autorisé en Europe en 1988.

La comparabilité entre la référence et le biosimilaire a été démontré au cours de **3 études PK/PD chez des volontaires sains** : ces études étaient croisées, en double aveugle et en **dose unique**. La population choisie recevait de l'Octreotide (inhibiteur de la sécrétion d'hormone de croissance) avant de recevoir soit le référent, soit le biosimilaire, soit le placebo. Ces études ont permis de démontrer un profil PK identique basé sur l'AUC et le C_{max} pour les différentes formulations versus la référence. Seulement, les études PD (partie des études PK) non pas pu conclure sur l'équivalence pharmacodynamique en raison d'une grande variabilité des résultats (suppression de la sécrétion endogène pour une partie de l'étude seulement, variance importante).

Une étude d'efficacité a été réalisée dans la population (enfants présentant une déficience en hormone de croissance). Cette étude est séparée en trois sous-études pour permettre de comparer les différentes formulations entre elles et avec la référence. Le critère

¹⁶⁹ Stimule la production d'IGF-1 (Insuline growth factor) qui est une hormone similaire à l'insuline mais qui stimule la croissance des os par stimulation des chondrocytes.

primaire était la vélocité de la croissance¹⁷⁰. Après les neuf mois pour la première sous étude, la référence a été remplacée par une autre formulation (solution au lieu de lyophilisat) : les trois formulations ont montré une efficacité équivalente démontrant la similarité des trois produits et permettant au laboratoire d'obtenir l'avis favorable pour deux formulations

L'étude d'efficacité a été initialement conçue en essai de supériorité puis transformée en essai de non-infériorité au cours de sa réalisation clinique pour répondre aux exigences de l'EMA.

De plus, au cours de la réalisation des dosages des Ac_s pour évaluer l'immunogénicité, il a été montré que l'OMNITROPE® induisait plus fréquemment la production Ac_s que le comparateur. Cette observation a entraîné une modification du processus de fabrication au cours du développement clinique (addition d'une étape de purification) pour permettre de retrouver des taux Ac_s dans les bornes de ceux rencontrés avec des G-CSF.

3.4 Insuline

Historiquement, les insulines étaient extraites de sources animales puis purifiées pour l'administration à l'homme. Aujourd'hui grâce à la technique de l'ADN recombinant l'insuline humaine peut être entièrement synthétisée. Elle est utilisée dans le cadre de diabète insulino dépendant en administration IV ou SC.

L'insuline recombinante humaine est immunogène et provoque des réactions croisées avec l'insuline naturelle.

Contrairement aux autres recommandations, pour l'insuline il est précisé que l'étude PK (en SC, dose unique et croisée) doit être réalisée indépendamment de l'étude PD et au moins une étude PD randomisée en double aveugle : l'étude la plus adaptée étant la mesure de la résistance à l'insuline¹⁷¹.

La réalisation des ces études peut être suffisante à la conclusion de la comparabilité : il n'y a pas de nécessité d'effectuer une étude de phase III pour prouver l'efficacité.

¹⁷⁰ EMA ; Scientific Discussions about Omnitrope ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf consulté le 27-07-2014.

¹⁷¹ De Fronzo RA, et al: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance ; Am J Physiol 237: E214-E223, 1979

L'insuline fut une des premières molécules biotechnologiques à être mise sur le marché pour autant, la première insuline biosimilaire ABASRIA®, biosimilaire de la LANTUS® vient juste d'obtenir son autorisation en juin 2014¹⁷².

Le rapport de l'EMA présentant les données ayant servi à l'obtention de l'avis n'est pas encore disponible ne permettant pas de connaître le détail des données présentées. D'après le site « clinicaltrial.gov », 4 études de phase I ont été réalisées avec cette molécule ainsi qu'une étude de phase III comparative chez des patients diabétiques de type 1.

3.5 Héparines de bas poids moléculaires

Les héparines sont des molécules appartenant à la famille des glycosaminoglycanes : elles sont produites par les mastocytes de la cavité péritonéale. C'est un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés. Les héparines régulent la cascade de la coagulation en de multiples sites (Figure 46) : elles sont ainsi utilisées comme anticoagulant¹⁷³ et les biomédicaments sont obtenus par extraction à partir de la muqueuse d'intestin de porc.

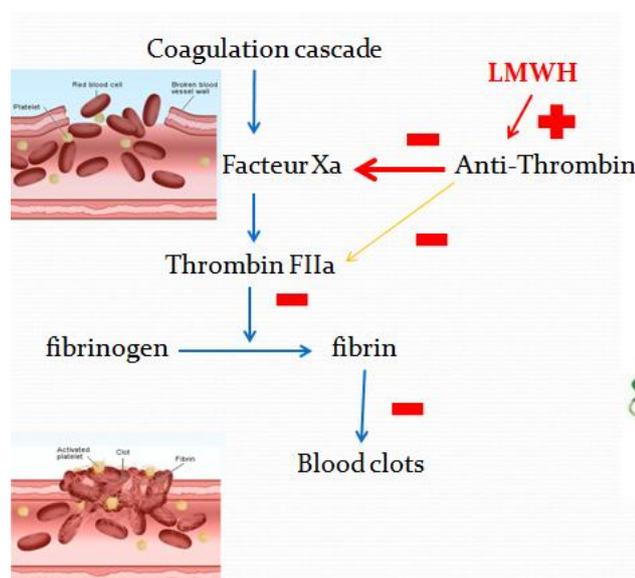


Figure 46 : Mécanisme d'action des HBPM

¹⁷² CHMP, Avis rendu lors de la réunion du 26 Juin 2014 ; disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Abasria-insuline-glargine-Clopidogrel-ASATeva-Daklinza-daclastavir-Velphoro-Vizamyl-flutemetamol-f-18-Triumeq-abacavir-dolutegravir-lamivudine-retour-sur-la-reunion-de-juin-2014-du-CHMP-Point-d-information> consulté le 02/08/2014

¹⁷³ Elalamy I. ; Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités ; 2012 disponible sur <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A23-Heparine.pdf> consulté le 14 Juin 2014

Les héparines de bas poids moléculaire (Enoxaparine (LOVENOX®) et Tinzaparine (INNOHEP®)) sont obtenues après dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'héparine extraite. Les principales difficultés posées dans le développement de biosimilaires de ces molécules sont leur grande hétérogénéité, une relation structure-activité non totalement élucidée et des marqueurs pharmacodynamiques peu représentatifs de l'efficacité.

Les effets indésirables sont des hémorragies ainsi que la survenue d'une thrombocytopénie (plus rare) liée à une réaction immunitaire croisée.

En injection IV, la demi-vie de l'héparine est de 90 ± 30 minutes, d'autant plus courte que la dose administrée est faible. Cette caractéristique explique l'absence de proportionnalité entre la dose et l'effet biologique et pourquoi après injection sous cutanée de faibles doses, la biodisponibilité est faible, alors qu'elle est de 100% pour des doses plus importantes. Il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse dose effet, résultant de plusieurs facteurs :

- Variation de la demi-vie d'élimination.
- Variation de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine en raison d'une liaison à d'autres protéines que l'antithrombine.

D'après les recommandations européennes, les études pharmacocinétiques conventionnelles ne peuvent être réalisées du fait de cette variabilité et de l'hétérogénéité des HBPM. Une seule étude d'efficacité combinée à une étude PD est recommandée lors d'un traitement préventif ou curatif des événements thromboemboliques après une chirurgie dans le cadre d'un essai comparatif.

Ces recommandations ne font pas l'unanimité et, comme le paragraphe suivant l'expose, les HBPMs ne sont pas soumis à ces contraintes dans d'autres pays car celles-ci peuvent être soumises à la réglementation des génériques.

⇒ *La polémique du LOVENOX®*

Le LOVENOX® a été mis sur le marché par le laboratoire Sanofi en 1987 et a permis un important progrès dans la prise en charge des événements thrombotiques. Il est devenu un des produits phares de la compagnie. Le LOVENOX®, de part sa procédure de fabrication et sa structure particulière, est la seule HBPM à disposer de toutes les indications dans la prise en

charge des événements thrombotiques (Figure 47) : elle est donc non interchangeable avec les autres HBPM et monopolise une partie du marché.

Indication/ LMWH	LOVENOX (enoxaparin) 	FRAXIPARINE (nadroparin) 	FRAXODI (nadroparin) 	INNOHEP (tinzaparin) 	FRAGMIN (dalteparin) 
Medical prophylaxis	Indication	No	No	No	Indication
Chirurgical prophylaxis	Indication	Indication	No	Indication	Indication
Hemodialysis	Indication	Indication	No	Indication	Indication
Treatment of DVT	Indication	Indication	Indication	Indication	Indication
Treatment of DVT with pulmonary embolism	Indication	No	No	Indication	No

Figure 47 : Liste des indications approuvées par type d'HBPM

Le développement de biosimilaires/copies utilisant le LOVENOX® a entraîné des discordances majeures entre l'Europe et les Etats-Unis. :

- L'Europe, comme décrit ci-dessus, considère ces HBPM comme biosimilaires et les soumet donc à un développement clinique strict.
- Aux Etats-Unis, les HBPM sont soumises au régime des génériques¹⁷⁴ (voir également le Chapitre 4 Paragraphe 2.1).

Ainsi, plusieurs génériques sont déjà mis sur le marché aux Etats-Unis (et ce malgré de nombreux recours du laboratoire^{175,176}) tandis qu'en Europe quatre spécialités existent mais aucune n'a de copie/biosimilaire malgré la perte du brevet en Europe en 2012.

La FDA se base sur une démonstration de la copie exacte de la molécule princeps et non sur la démonstration de la similarité. La FDA s'est basée sur les critères d'équivalence :

¹⁷⁴ FDA ; GenericsExonaparine : Questions and Answers ; disponible sur <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220037.htm> consulté le 28-07-2014.

¹⁷⁵ Sanofi-Aventis ; Communiqué de Presse du 15 Mai 2008 ; Disponible sur http://www.sanofi.com/Images/14182_080515-2_LOVENOX_USA_pdf.pdf consulté le 28-07-2014

¹⁷⁶ La tribune ; Le Lovenox générique aux Etats-Unis ; 2010 ; disponible sur <http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20100723trib000533178/le-lovenox-de-sanofi-generique-aux-etats-unis.html> consulté le 28-07-2014

- Des propriétés et caractéristiques physiques et chimiques.
- De la nature de la source utilisée et de la procédure de fabrication (méthodes de dépolymérisation).
- De l'arrangement des composants (séquence oligosaccharidique).
- Des essais biochimiques et biologiques.
- Des profils pharmacodynamiques.

Ainsi aucun exercice de comparabilité n'est demandé, ni démonstration de l'efficacité dans un essai de phase III. La FDA certifie que ces essais sont plus sensibles pour relever des différences qu'un essai clinique dans le cadre des HBPM, et que l'approche biosimilaires adoptée par l'EMA n'est pas nécessaire dans ce cas.

Une polémique est née de ces différences d'évaluation entre les deux autorités : Protectionnisme du monopole du laboratoire européen ? Prise de risque de la FDA ?

L'ampleur de la polémique a atteint son apogée entre 2010 et 2011 mais la question n'est toujours pas tranchée et l'unanimité sur le sujet n'est encore pas d'actualité dans la communauté scientifique internationale.

D'après *Glauser et Al*¹⁷⁷, qui ont effectué l'analyse de 5 copies du LOVENOX® : les copies sont identiques en termes de structure, de poids moléculaire, d'activité anticoagulante et d'activité pharmacocinétique et pharmacologique chez l'animal pouvant ainsi confirmer la similarité des copies.

Pourtant, d'après *Jeske et Al*¹⁷⁸, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique étant très étroitement liés à la structure des héparines, le moindre changement (sulfatation, acétylation...) peut avoir un impact sur l'effet pharmacologique. La constitution type « empreinte digitale » (enchaînement d'oligosaccharides non totalement élucidé : Figure 48) du LOVENOX® est très dépendante du processus de fabrication le rendant techniquement

¹⁷⁷B.Glauser; B.Vairo; S.Oliveira; L. Cinelli; M. Pereira, P.Mourão ; Structure and haemostatic effects of generic versions of enoxaparin available for clinical use in Brazil: Similarity to the original drug ; *ThrombHaemost* ; 2012; 107: 302–314

¹⁷⁸Jeske W., Walenga J ; Hoppensteadt D., Fareed J. ; Update on the safety and bioequivalence of biosimilars-focus on enoxaparin ; *Drug, Healthcare and Patient Safety* ; 2013 ; 5 ; 133-141

inaccessible à la copie. Egalement, une étude des copies montre que la distribution des chaînes selon leurs poids moléculaires n'est pas calquée sur celle du LOVENOX®¹⁷⁹

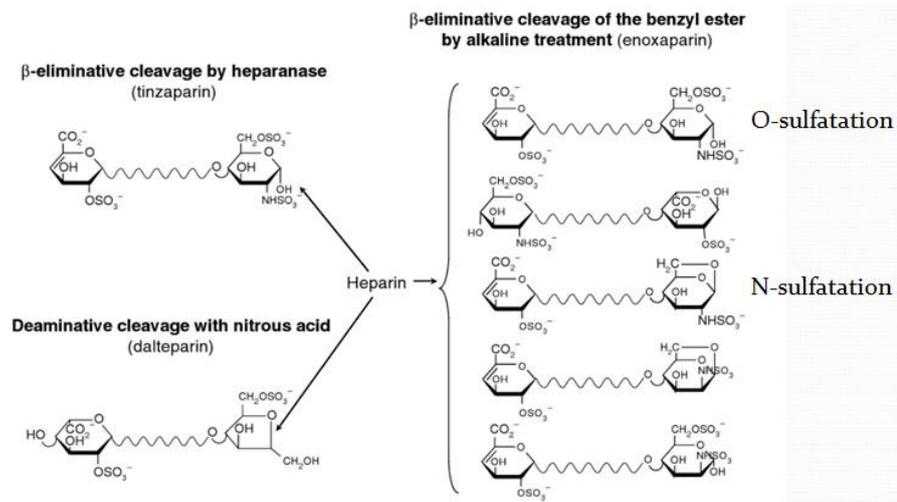


Figure 48 : Schéma de dépolymérisation utilisé pour la préparation des HBPMs

Ainsi, des essais d'équivalence ne sont pas suffisants car une trop grande complexité analytique serait à mettre en œuvre pour définir précisément la similarité des deux chaînes oligosaccharides. D'autres arguments sont avancés par ces auteurs ou d'autres partisans des biosimilaires:

- La multiplicité des cibles des héparines rend impossible une caractérisation précise de l'effet par des essais pré cliniques.
- L'immunogénicité ne peut être évaluée que par des essais cliniques¹⁸⁰.
- La corrélation entre les paramètres pharmacodynamiques et l'effet clinique non clairement établi rend difficile les conclusions quand à l'équivalence des molécules basées uniquement sur le profil pharmacodynamique.
- Un cas de patient traité depuis 4 ans par LOVENOX® a présenté des hémorragies conduisant à son décès quatre mois après la substitution par une copie¹⁸¹

¹⁷⁹Jeske Wp et Al. ; Assays Dependant Variations in the Anticoagulant and Protamine Sulfate Neutralization profiles of Generics Copies of Enoxaparin ; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108
Poster Board #-Session: 36-I

¹⁸⁰Benhalima M. et Al. ; Les copies du Lovenox sont elles à considérer comme des génériques ou des biosimilaires ? ; Société Algérienne de Médecine Vasculaire 2009 disponible sur <http://www.samev-dz.com/site/news.php consulté le 28-07-2014>

¹⁸¹Kaffenberger BH1, Bekaii-Saab T. ; Recurrent life-threatening deep tissue hematomas after switching to generic enoxaparin: a report and perspective on the approval process for biological compounds ; ClinApplThrombHemost. 2012 Jan-Feb;18(1):104-6.

L'ensemble de ces arguments semblent justifiables et justifiés, cependant, les conclusions de certaines publications doivent être mesurées car leur financement peut provenir du laboratoire Sanofi. Egalement, depuis la mise sur le marché de ces copies aux Etats-Unis en 2010, seuls quelques cas ont été rapportés sur des problèmes de tolérance, d'inefficacité ou de sécurité. Au vu du nombre de patients traités par ces « génériques », cela semble faible mais tous les cas réellement observés ne sont peut être pas reportés.

Les défenseurs et détracteurs des biosimilaires s'opposent mais la littérature actuellement disponible ne permet pas à ce jour d'avoir un positionnement clair sur la question. Sandoz (une firme commercialisant un générique de LOVENOX® aux Etats-Unis) rassemble actuellement des données cliniques de phase IV afin de soumettre sa molécule en Europe. Il sera alors intéressant de voir le positionnement de l'EMA par rapport à ces données et leurs décisions sur ce type de molécule : générique ou biosimilaire ?

3.6 *Hormone folliculo-stimulante*

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est une glycoprotéine ; sa production au niveau de l'hypophyse est stimulée par la GnRH (Gonado Tropin-Releasing Hormone) libérée par l'hypothalamus. Cette hormone a pour cible les gonades.

Chez la femme, elle permet de stimuler la production d'œstrogène, entraînant la croissance des follicules et l'ovulation. Chez l'homme, elle favorise la spermatogénèse. L'hormone recombinante produite par génie génétique (r-FSH) est donc utilisée dans le cadre d'assistance médicale à la procréation : des injections SC ou IM (Intramusculaire) sont généralement réalisées. Trois spécialités sont commercialisées : GONAL-F®, PUREGON® et ELONVAL®.

Les études pharmacocinétiques doivent être réalisées en dose unique croisée en SC chez des femmes volontaires saines qui sont sous contraception ou sous agoniste de GnRH (suppression de la production de FSH endogène). A ce jour, seul deux biosimilaires ont été autorisés : OVALEAP® en Septembre 2013 et BEMFOLA® en Mars 2014. Pour la démonstration de la comparabilité, le Gonal® a été utilisé comme référence.

Le BEMFOLA® a été approuvé en Janvier 2014, le rapport de l'EMA n'a pas été diffusé à ce jour. Le biosimilaire a fait l'objet de deux études de Phase I et d'une étude de Phase III.

Deux phases I ont été réalisées pour l'OVALEAP®¹⁸² : une première étude en dose unique, fixe et en montée de dose (37.5 UI, dose recommandée lors des augmentations de doses jusqu'à 300 UI, dose utilisée pour les injections de Gonal-f®) puis une étude comparative avec le produit de référence chez 36 femmes saines utilisant un contraceptif oral (suppression de la production endogène de FSH).

Les études PD (le marqueur principal étant le taux de FSH) ont été réalisées avec l'étude d'efficacité réalisées chez 300 femmes rencontrant des problèmes de fertilité.

3.7 *Les interférons*

Les interférons sont des glycoprotéines, composant du système immunitaire (cytokines médiatrices) : ils ont pour rôle la défense immunitaire notamment par activation des cellules NK et des macrophages. Il existe trois formes majeures d'interférons : les interférons alpha, bêta et gamma. Ces interférons ont des activités biologiques qui se croisent tout en étant clairement identifiables. Ils peuvent également se différencier par leurs sites cellulaires de synthèse.

3.7.1 *Alpha*

L'interféron α recombinant existe sous deux formes (2a et 2b) :

- L'interféron alfa-2a a démontré qu'il possédait de nombreuses propriétés de l'interféron alfa naturel humain. Il exerce ses effets antiviraux en induisant une résistance cellulaire aux infections virales et en modulant les effecteurs du système immunitaire de façon à neutraliser les virus ou éliminer les cellules infectées par le virus. Le mécanisme essentiel de l'activité anti tumorale de l'interféron alfa-2a n'est pas encore connu. L'interféron alfa-2a exerce *in vitro* une activité antiproliférative à l'égard de diverses tumeurs humaines : cancers du rein, leucémies, lymphomes. Il est également utilisé dans la prise en charge des hépatites B et C.
- L'interféron alfa-2b recombinant a également des effets antiprolifératifs sur les tumeurs et inhibe la réplication virale. Il est utilisé dans la prise en charge des leucémies, lymphomes et hépatites.

¹⁸²EMA ; Scientific Discussions about ovaleap ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/002608/WC500152908.pdf consulté le 27-07-2014.

Des Ac_s neutralisants et liants sont généralement produits lors de l'administration interférons α .

Quatre spécialités sont autorisées : INTRONA®, PEGASYS®, VIRAFERONPEG®, ROFERON®.

De nombreux marqueurs pharmacodynamiques peuvent être utilisés (micro-globuline, neoptérine...) pour montrer l'interaction entre l'IFN et le système immunitaire. Les études de PD doivent permettre de montrer le marqueur le plus pertinent pour l'indication choisie et sont donc recommandées indépendamment des études de PK.

L'étude d'efficacité est réalisée en double aveugle, dans des groupes parallèles, versus le comparateur pendant une durée d'au moins 48 semaines. Une population homogène est recommandée (un seul génotype d'hépatite C par exemple) mais le choix de la population est dépendant de l'indication. Dans le cas de la prise en charge de l'hépatite : le critère primaire doit être la réponse virale mesurée après 12 semaines (mesure de l'ARN viral par PCR).

Un seul biosimilaire a été présenté aux autorités : ALPHEON®, c'est une solution injectable qui contient le principe actif interféron alfa-2a. ALPHEON® a été développé en tant que médicament « biosimilaire » du Roferon® et devait être utilisé dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique (à long terme). La mise sur le marché de celui-ci a été refusée.

3.7.2 *Le cas de l'ALPHEON®*

ALPHEON® a été présenté suite à un développement comprenant des études de Phase I et également, une étude de Phase III chez 455 patients atteints d'hépatite C. L'évaluation portait sur le nombre de répondeurs après 12 des 48 semaines de traitement puis 6 mois après l'arrêt du traitement¹⁸³.

L'ALPHEON® a été refusé du fait des différences observées entre les deux médicaments du point de vue qualité (présence d'impuretés, données de stabilité manquantes et processus de fabrication finale non validé). De plus, le nombre de patients ayant un retour de la maladie après arrêt du traitement était plus important que pour le produit de référence.

¹⁸³ EMA Summary of Opinion Alpheon®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000585/WC500017451.pdf consulté le 16-08-2014

Enfin, l'EMA a également décrit un procédé d'évaluation de la réponse immunologique insuffisamment validé.

Ce refus montre l'importance de la constitution du dossier qualité comparatif avant le lancement des études cliniques.

3.7.3 *Beta*

L'interféron β existe sous deux formes (1a et 1b) et est utilisé dans la prise en charge des scléroses en plaque (SEP). Leurs mécanismes dans la SEP n'est pas encore clairement établi mais il semblerait qu'ils jouent un rôle d'immuno-modulateur. Les effets indésirables généralement attendus avec cette classe de molécule sont des syndromes grippaux, des réactions aux sites d'injections et des modifications du taux de CD4.

Tout comme pour l'INF- α , quatre spécialités sont actuellement commercialisées : AVONEX®, BETAFERON®, REBIF® et EXTAVIA®. A ce jour, aucun biosimilaire n'a été soumis aux autorités européennes.

Tous les interférons β induisent la production d'anticorps (spécialement des Ac_s neutralisants) et sont donc très immunogènes.

Les essais pré cliniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont sensiblement identiques à ceux de l'INF- α , néanmoins l'essai d'efficacité doit être réalisé versus placebo et comparateur contrairement aux autres classes : le comparateur et le biosimilaire sont comparés au placebo pendant au minimum 4mois, afin de démontrer leurs supériorités dans l'indication choisie. Ensuite, les patients dans le bras placebo peuvent être de nouveau randomisés dans un des deux bras actifs.

3.7.4 *Gamma*

Une seule spécialité est commercialisée : IMUKIN® indiqué pour la prise en charge des infections graves chez des patients atteints de granulomatose septique chronique ou d'ostéoporose maligne sévère. A ce jour, aucun biosimilaire de ce traitement n'a été présenté aux autorités.

3.8 Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (mAbs) constituent une classe prédominante et en croissance importante des biomédicaments¹⁸⁴. De plus en plus sophistiqués, ils représentent généralement l'ultime recours du patient car ils sont généralement utilisés dans la prise en charge des tumeurs (permettent une spécificité d'action) ou de maladies rares. Les mAbs partagent certaines propriétés, comme l'induction d'une cytotoxicité lors de la liaison à leurs cibles, ou l'inactivation d'une cytokine. Cependant, les mAbs ont chacun leurs propres modes d'actions et des cibles différentes (EGFR, CD20, TNF...).

Pour l'étude pharmacocinétique, il est recommandé une étude croisée, à une dose unique chez des sujets sains cependant, la toxicité de certains mAbs et leurs longues demi-vies peuvent contraindre à des groupes parallèles chez des patients.

Les caractéristiques PK du comparateur permettent de déterminer les mécanismes d'élimination du biosimilaire : les anticorps peuvent être sous forme soluble et être éliminés directement ou être éliminés lorsqu'ils sont liés à leurs cibles (« target-mediated mechanism »¹⁸⁵) (Figure 49).

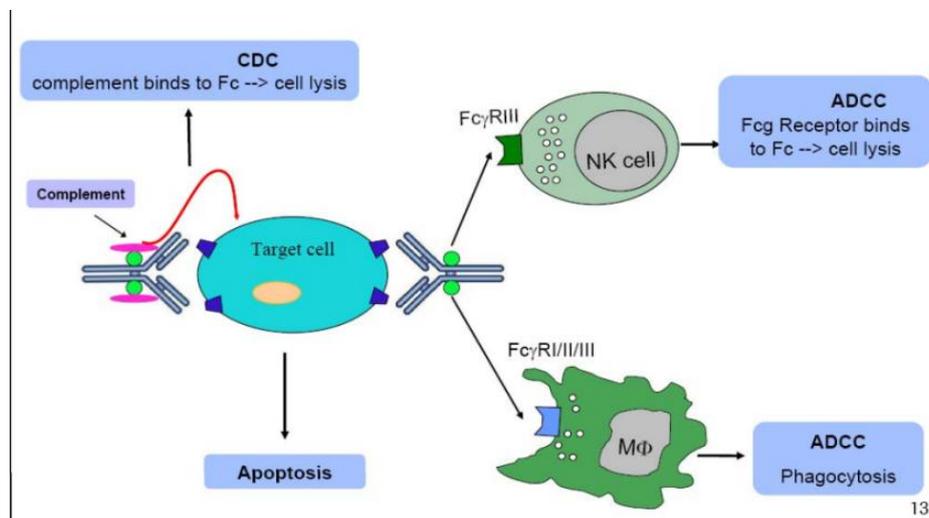


Figure 49 : Mécanisme d'élimination des mAbs médiée par la cible

¹⁸⁴ Nelson A. ; Dhimolea E. ; Reichert J. ; Development trends for human monoclonal antibody therapeutics : Nature Reviews : Drug Discovery : 2010 ; Vol 9 ; 767-774

¹⁸⁵Mager DE and Jusko WJ (2001) General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 28: 507–532.

L'existence de ces mécanismes d'élimination chez le comparateur détermine le nombre d'étude PK à réaliser : une seule si le médicament est éliminé seul (k_{el}), deux si les deux mécanismes sont présents. Le but est de déterminer quel mécanisme prédomine : une étude chez le sujet sain pour la clairance non médiée par la cible (k_{deg}) et une chez les patients pour la clairance médiée par la cible, cette dernière pouvant faire partie de l'étude d'efficacité (Figure 50).

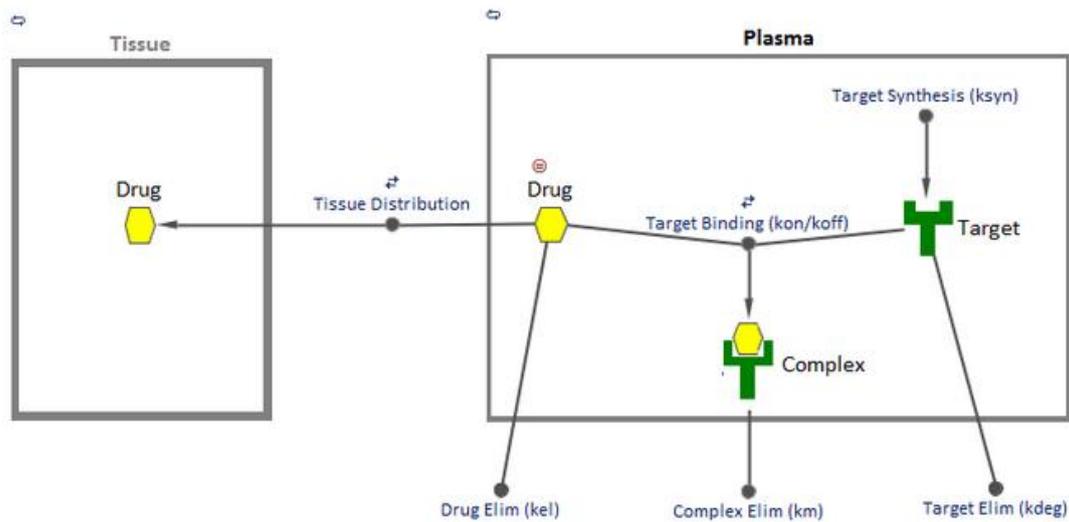


Figure 50 : Mécanisme d'élimination des mAbs

De plus, une étude PK par aire thérapeutique est nécessaire (par exemple oncologie et auto-immunitaire) et l'immunogénicité doit être évaluée dès l'étude PK du fait du fort potentiel immunogène des ces composés.

Concernant les études de pharmacodynamie : les marqueurs PD sont difficiles à établir pour les mAbs. Si des marqueurs sont disponibles : ils peuvent être utilisés en support de la démonstration de la comparabilité ou comme preuve principale :

Enfin, la comparaison de l'efficacité doit être réalisée dans la population la plus homogène (même stade de la pathologie), même zone géographique, traitements identiques si association, ligne de traitements antérieurs limités et semblables... Tous les éléments pouvant jouer un rôle sur l'hétérogénéité de la population doivent être limités de façon à améliorer la précision et à faciliter l'interprétation des résultats.

250 mAbs sont en cours de développement, et 21 sont déjà autorisés¹⁸⁶ mais seulement deux biosimilaires sont autorisés à ce jour : INFLECTRA® et REMSIMA®, biosimilaires du REMICADE® utilisé dans le cadre des polyarthrites rhumatoïdes ou de la maladie de Crohn. Courant 2014 des biosimilaires du TRASTUZUMAB® devraient être mis sur le marché.

Le premier biosimilaire mAbs a été approuvé en 2013 (INFLECTRA®) et de nombreux biosimilaires du TRASTUZUMAB (HERCEPTIN® utilisé dans la prise en charge du cancer du sein) sont en cours de développement (Tableau 17).

Nom Commercial	Substance Active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Humira	Adalimumab	TNF α	R, G, D	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbix	Cetuximab	EGFR	O	2018
Remicade	Infliximab	TNF α	R,D	2014
Tysabri	Natlizumab	4-intégrine	N	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2012
Mabthera	Rituximab	CD20	O, R	2015
Herceptin	Trastuzumab	HER2	O	2014

R : Rhumatologie ; G : Gastro entérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie P : Pneumologie

Tableau 17 : Principaux Anticorps monoclonaux autorisés en France
D'après «Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux-Septembre 2013 » Rapport de l'ANSM

3.8.1 INFLECTRA®/REMSIMA®

L'infliximab est un anticorps utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn. Le biomédicament innovateur est le REMICADE®.

Le premier mAbs approuvé fut l'INFLECTRA® (Hospira) ou REMSIMA® (Biogaran en France), biosimilaire du REMICADE® en septembre 2013. Cet Ac_s est fabriqué par Celltrion INC. (un laboratoire coréen) et porte la dénomination CT-P13. A l'expiration du brevet du REMICADE® en 2014, il sera commercialisé par deux firmes en France mais le

¹⁸⁶Paintaud G., Lejarre F., Ternant D., Goupille P., Watier H ; Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure ; Thérapie 2009 Janvier-Février; 64 (1):1-7

fabricant de la substance active est le même. L'exercice de comparabilité n'a donc été effectué qu'une seule fois amenant à deux AMM pour un même biosimilaire.

Le développement clinique de ce biosimilaire a consisté en deux études principales¹⁸⁷ :

- Une étude de pharmacocinétique comparative chez 250 patients, en dose unique et en monothérapie.
- Une étude comparative d'efficacité chez 580 patients¹⁸⁸ lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde sur 1 an et en combinaison avec le Méthotrexate (antimétabolites).

3.8.2 TRASTUZUMAB

Le TRASTUZUMAB est un anticorps utilisé dans le traitement des cancers du sein précoces ou métastatiques : l'HERCEPTIN® est le biomédicament innovateur et son brevet arrive à expiration en 2014. De nombreux biosimilaires sont en développement dont le CT-P6 (Celltrion) qui a le développement clinique le plus abouti (Figure 51).

Company/ biosimilar	Clinical Trials.gov identifier	Population	Primary endpoint	Status
Celltrion/CT-P6	NCT01084876	MBC	ORR	Global phase III trial completed [11, 15] and applications for approval forthcoming
Biocon	N/A	N/A	N/A	Completed in India; results pending [16]
BIOCAD/BCD-022	NCT01764022	MBC	ORR PK	Enrollment open in Russia, India, and Belarus [17]
Amgen, Synthron, Actavis/ABP-90	NCT01901146	EBC	pCR	Enrollment temporarily halted [18]
Pfizer/PF-05280014	N/A	MBC	N/A	Planned [14]

Figure 51 : Biosimilaires du TRASTUZUMAB actuellement en développement

Cette molécule a démontré son équivalence à travers deux études¹⁸⁹ chez des femmes ayant un cancer métastatique du sein HER2 positif :

- Une phase I/IIb comparative de la pharmacocinétique des deux produits

¹⁸⁷ EMA ; Assessment Report of Inflectra ; 27 June 2013 ; EMA/CHMP/589422/2013 disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf consulté le 15 Juin 2014

¹⁸⁸ Puig I. ; Biosimilars in dermatology : Starting with infliximab ; Actasdermosifiliogr ; 2013 ; 104-175

¹⁸⁹ Cortes J ; Curigliano G., Dieras V. ; expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer ; *Breast Cancer res Treat* ; 2014 ; 144 ; 233-239

- Une phase III d'efficacité randomisée, en double aveugle et en groupe parallèle chez 475 femmes non traitées initialement, qui ont reçu le CT-P6 ou l'HERCEPTIN® en combinaison avec le paclitaxel (molécule anticancéreuse). Le critère primaire étant l'ORR¹⁹⁰ avec une MCID prédéfinie de 15%.

Les données communiquées à ce jour sur le produit ne mentionnent pas de données concernant l'immunogénicité.

3.8.3 Discussion

D'après le guideline de l'EMA, les essais doivent être réalisés dans une population suffisamment sensible et homogène. Cependant, dans le développement actuel du biosimilaire le plus abouti (biosimilaire du TRASTUZUMAB), la population d'étude est une population métastatique, présentant ainsi une hétérogénéité (localisation des métastases, précédente ligne de thérapie influençant la réponse, le statut immunitaire ainsi que les effets secondaires potentiels...). La réalisation d'une étude comparative semblerait plus adaptée chez des femmes ayant un cancer à un stade précoce et ayant reçu le même traitement : elles constitueraient ainsi une population plus homogène. Ce produit étant soumis aux autorités européennes en 2014, il sera intéressant de suivre l'avis scientifique et la position de l'EMA vis-à-vis de cette population. Egalement, le choix de cette population limite la possibilité d'extrapolation que l'EMA peut accorder. En effet, il semble difficile d'extrapoler l'indication en dehors de celle du cancer du sein métastasé : le mécanisme d'action du TRASTUZUMAB est encore peu connu et la population d'étude possède un statut immunitaire qui peut être altéré. Les patients ayant un cancer à un stade précoce peuvent avoir un statut immunitaire différent (pas de modification par des traitements) pouvant conduire à une réaction immunitaire non prévisible lors de la phase III.

Les chapitres précédents permettent donc d'extraire des recommandations générales pour un fabricant désireux réaliser l'exercice de comparabilité clinique de sa molécule.

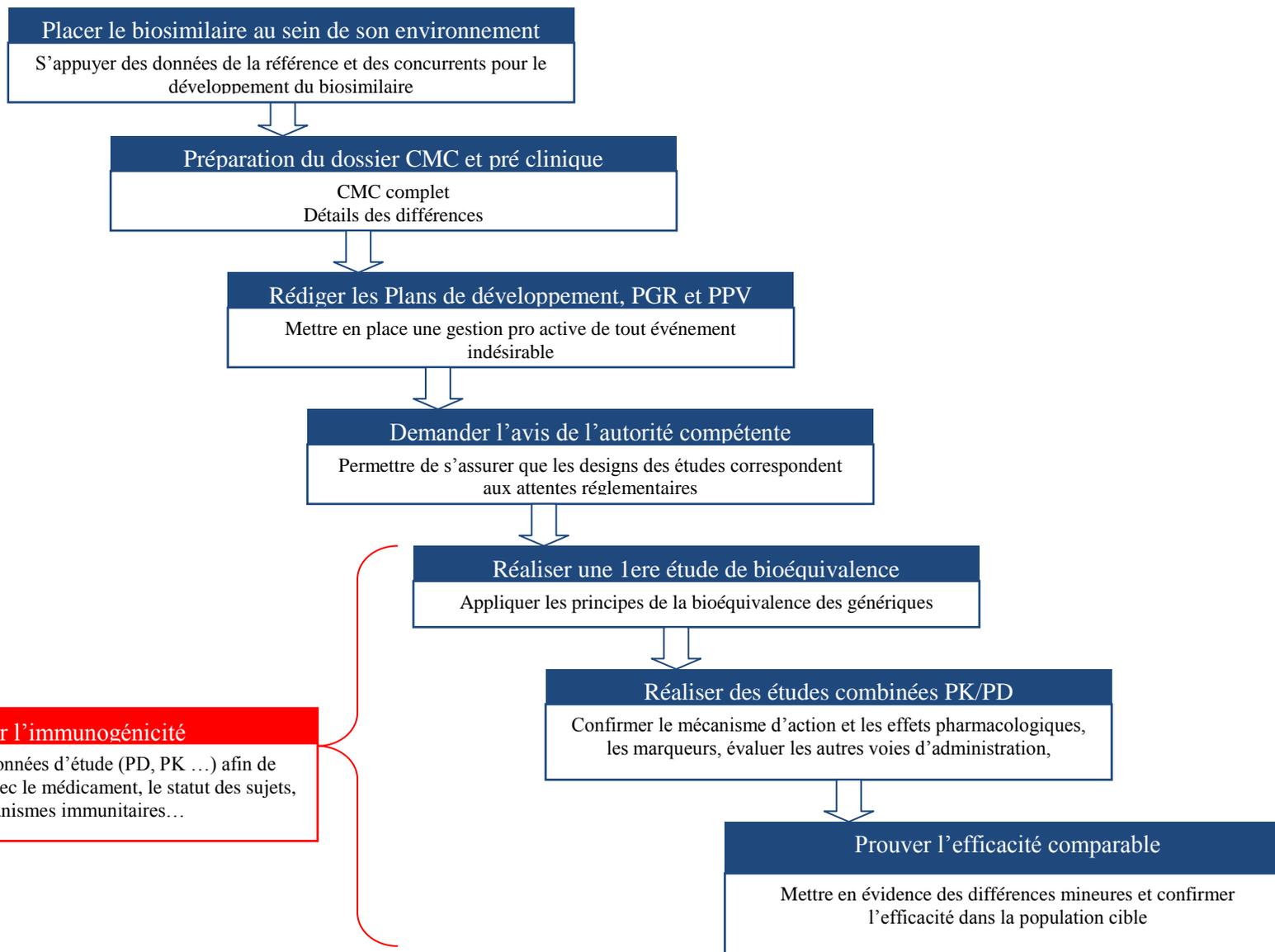
¹⁹⁰Overall response rate : proportion de patient ayant une réponse complète ou partielle.

CHAPITRE 5 :
RECOMMANDATIONS POUR
LA MISE EN ŒUVRE D’ESSAIS
CLINIQUES PORTANT SUR LES
BIO-SIMILAIRES EN EUROPE

Comme présenté dans les parties précédentes, la démarche pour un fabricant qui souhaite mettre un biosimilaire sur le marché consiste à établir la comparabilité du biosimilaire avec un médicament biologique de référence. Le profil similaire du nouveau produit doit être démontré en tenant compte des paramètres de qualité, de sécurité, et de tolérance mais également de la spécificité de sa catégorie pharmacologique.

La présentation des développements cliniques de certains biosimilaires et des recommandations européennes permet d'avoir une vision globale de ce qui est attendu par les autorités en termes de données cliniques. Dans cette partie, des recommandations globales, par étape, seront présentées pour guider un fabricant dans la réalisation d'un plan de développement clinique. Ces recommandations (présentées schématiquement en Figure 52 et détaillée dans les sections suivantes) pourront servir de base à des pistes de réflexion sur la recevabilité d'une demande d'AMM pour un biosimilaire en Europe.

Figure 52 : Présentation schématique des recommandations pour le développement d'un biosimilaire



1. La place du biosimilaire dans son environnement concurrentiel/de développement

Une firme qui développe un biosimilaire doit maîtriser et connaître le contexte entourant le biomédicament et le biosimilaire pour optimiser la réalisation de l'exercice de comparabilité (Figure 53).

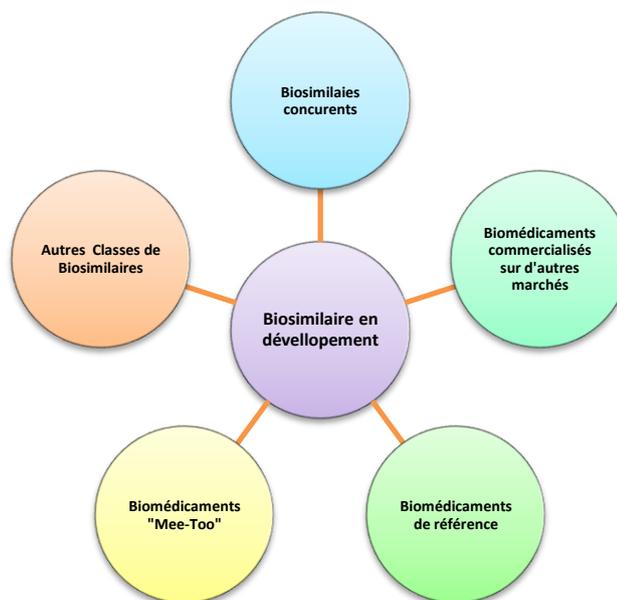


Figure 53 : Place du biosimilaire

Tout d'abord, le produit de référence (si non imposé comme le NEUPOGEN® pour les G-CSF) doit être **choisi parmi les médicaments autorisés** par un dossier complet dans la communauté européenne ou dans un pays respectant les ICH. Dans le cas où le biomédicament de référence n'est pas imposé, il faut **justifier le choix de la référence** (développement clinique, utilisation comme référent pour un autre biosimilaire, expérience forte suite à sa mise sur le marché). Il est également important de **cibler les marchés** sur lesquels le biosimilaire sera commercialisé car la plupart des pays autres que l'Union Européenne n'accepte d'examiner les dossiers que lorsqu'ils ont prouvé leurs similarités avec un biomédicament commercialisé sur leur territoire.

Une fois la molécule de référence isolée, un **travail bibliographique** important est nécessaire pour permettre de **poser le cadre du plan de développement** :

- Connaître, dans la mesure du possible, le fabricant et le procédé ainsi que les techniques analytiques.

- Rassembler les rapports des différentes autorités compétentes :
 - EPAR en Europe : ‘European Public Assessment Report’
 - RCP : Résumé caractéristique Produits
 - Publications

Il est également important de **placer le biosimilaire au sein de son environnement concurrentiel** et d’être informé quant au développement d’autres biosimilaires, car les expériences et résultats de ceux-ci peuvent permettre de réduire le nombre d’études nécessaires (comme le NIVESTIM® arrivé après deux autres biosimilaires et qui a bénéficié des expériences de ceux-ci : seulement 2 études PK/PD et 1 études de Phase III ont été réalisées contre 8 études pour le premier biosimilaire (ZARZIO®)).

La perception de la classe pharmacologique, le nombre de concurrents, le prix et le remboursement ainsi que l’amélioration du service médical rendu doivent être étudiés pour plusieurs indications afin de **déterminer une indication pour laquelle le biosimilaire sera développé** : les études pour l’obtention de l’AMM dans d’autres indications seront ensuite extrapolées ou réalisées dans la suite du développement.

2. L'exercice de comparabilité : le dossier qualité et pré-clinique comme fondation

Un **dossier qualité complet** (comparable à celui présenté pour la molécule de référence) est demandé avec des analyses analytiques sensibles et une application des mêmes normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et des mêmes spécifications pour démontrer que le produit est comparable d'un lot à l'autre, tout comme le princeps.

Le biosimilaire présentant des isoformes et des impuretés spécifiques, le fabricant doit **maitriser ces aspects** en terme de reproductibilité des procédures de fabrication.

Les attributs qualité et pré clinique des deux molécules ne doivent pas être identiques puisque similaires, mais toute différence doit être justifiée : une **approche par étape** est donc recommandée pour permettre l'analyse de ces différences.

Durant cette première partie de l'exercice, les tests d'activité biologique doivent être mis en œuvre pour démontrer la relation dose/effet et/ou confirmer la pertinence de marqueurs PD (si déjà connus) ainsi que les critères d'évaluation qui seront choisis pour la partie clinique.

De plus, notamment pour les mAb, l'estimation des doses/concentrations attendues ainsi que les mécanismes d'élimination doivent être évalués et comparés avant l'administration à l'homme. Ceci dans le but de s'assurer que des mécanismes tels que la clairance médiée par la cible n'influent pas sur la clairance du biosimilaire et donc sur sa possible toxicité.

Le dossier CMC et pré clinique, présent dans l'IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier), et présenté lors de la demande d'autorisation d'un essai clinique doit être le plus complet possible (test de stabilité, test de toxicité...) et complété par une **présentation des tests comparatifs réalisés et des différences observées** entre les deux molécules.

3. Plan de développement, de gestion des risques et pharmacovigilance : à préparer en amont du développement clinique

Avant de débiter tout développement clinique, la firme doit s'assurer d'avoir un plan de gestion des risques (PGR) en place et fonctionnel ainsi qu'un plan de pharmacovigilance (PPV). La présentation de ces documents est obligatoire pour recevoir une autorisation de réalisation d'un essai clinique conformément à la directive E2E de l'ICH. : les **exigences en matière de pharmacovigilance appliquées aux biosimilaires étant les mêmes** que celles qui valent pour les biomédicaments de référence.

Il est primordial de réaliser ces outils avant le début du développement clinique pour **s'assurer de leur viabilité et de permettre leur amélioration** au cours des premiers essais cliniques.

Dans le PGR, il convient d'accorder toute l'importance qu'elle mérite à la présentation de l'immunogénicité : les mesures prises pour obtenir des données complémentaires sur l'immunogénicité doivent quant à elles faire l'objet d'une discussion argumentée.

Dans le PPV un concept complet de pharmacovigilance post-autorisation doit être décrit :

- études PASS (Post Authorization Safety Study) qui ont pour but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité, de confirmer le profil de sécurité du médicament ou encore de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques au long de sa durée de vie
- études PAES (Post Authorization Efficacy Study) exigées en cas de motifs de préoccupation sur les aspects liés à l'efficacité ne pouvant être résolus qu'après la mise sur le marché du médicament.

Il y a lieu à cet égard de prendre en considération les risques identifiés et potentiels inhérents au biomédicament de référence ainsi que, le cas échéant, les risques potentiels supplémentaires découverts au cours du programme de développement du biosimilaire. Il s'agit de **décrire avec précision la manière dont les risques sont surveillés** et étudiés après la délivrance de l'autorisation.

4. L'avis consultatif des autorités compétentes : un support nécessaire

A cette étape du développement, une fois le plan de développement clinique établi, l'avis des autorités compétentes et particulièrement du comité d'expert des biomédicaments est recommandé.

En France, cet avis consultatif permet de discuter des données attendues par les autorités et permet ainsi de prévenir toute erreur dans le choix du design des études cliniques ou de leurs analyses. Pour consulter le conseil scientifique il faut suivre la procédure de demande d'avis présentée en Annexe E.

Des documents précisant la nature du produit ainsi que les questions que posent sont développement doivent être transmis. En effet, selon le type de demande, différents experts (dont une partie participant au CHMP) seront convoqués à ces réunions.

5. La première étude: démontrer la bioéquivalence

L'étude comportant la première administration chez l'homme (First in Man : FIM) d'un biosimilaire a deux objectifs : démontrer la similarité des profils PK et confirmer la sécurité d'utilisation du produit.

Cette étude FIM, partie de l'exercice de comparabilité, correspond à une étude de bioéquivalence demandée par l'approche générique (seul exercice demandé pour ces derniers).

Cette étude permet d'évaluer la biodisponibilité des deux biomédicaments dans l'organisme afin de conclure sur leur équivalence à partir des paramètres pharmacocinétiques sanguins (AUC, C_{max} , t_{max}).

Ce premier essai doit donc suivre les recommandations de l'EMA datant de 2010 sur l'évaluation de la bioéquivalence et démontrer, avec un **intervalle de confiance de 90%**, que la différence/le ratio d'AUC du biosimilaire et du biomédicament ainsi que la différence/le ratio de C_{max} sont comprises dans les limites **de 80% à 125%**.

Afin de démontrer cela, cette étude doit être en comparaison directe avec le produit de référence avec, de préférence une **dose fixe** (non adapté au poids du sujet) et **en dose unique IV**. La dose est choisie par **rapport à la courbe dose-réponse** de la référence et doit correspondre à la dose la plus pertinente pour permettre de déterminer la plus petite différence entre les deux médicaments.

Cette dose correspond généralement à une dose choisie dans la partie linéaire de la courbe dose-réponse (la dose permettant d'obtenir 50% de l'efficacité par exemple) pour permettre une plus grande sensibilité. Cela n'est valable que dans le cas où la cinétique est linéaire. Les biomédicaments peuvent avoir des caractéristiques pharmacocinétiques et surtout d'élimination particulières à prendre en compte, dans ce cas le choix de la dose doit se porter sur la dose la plus faible indiquée pour la référence à laquelle un facteur de sécurité est appliqué (le facteur de sécurité, sauf justification contraire, doit être préférentiellement supérieur ou égal à 10), en fonction du risque.

Si l'exercice de comparabilité qualité a montré des **différences importantes** entre les deux biomédicaments, **il est prudent de débiter la première administration à l'homme avec une dose comprise entre la MABEL et la MED** de la référence. Et ensuite, procéder

en montée de dose jusqu'à la De50 pour assurer la sécurité du sujet. Egalement, si la dose minimale efficace correspond à la dose recommandée pour l'augmentation/l'adaptation d'un traitement, une étude en montée de dose doit être réalisée en débutant de la dose la plus faible jusqu'à la dose maximale recommandée (par exemple : augmentation par paliers de dose fixe pour atteindre la dose thérapeutique efficace pour les EPOs).

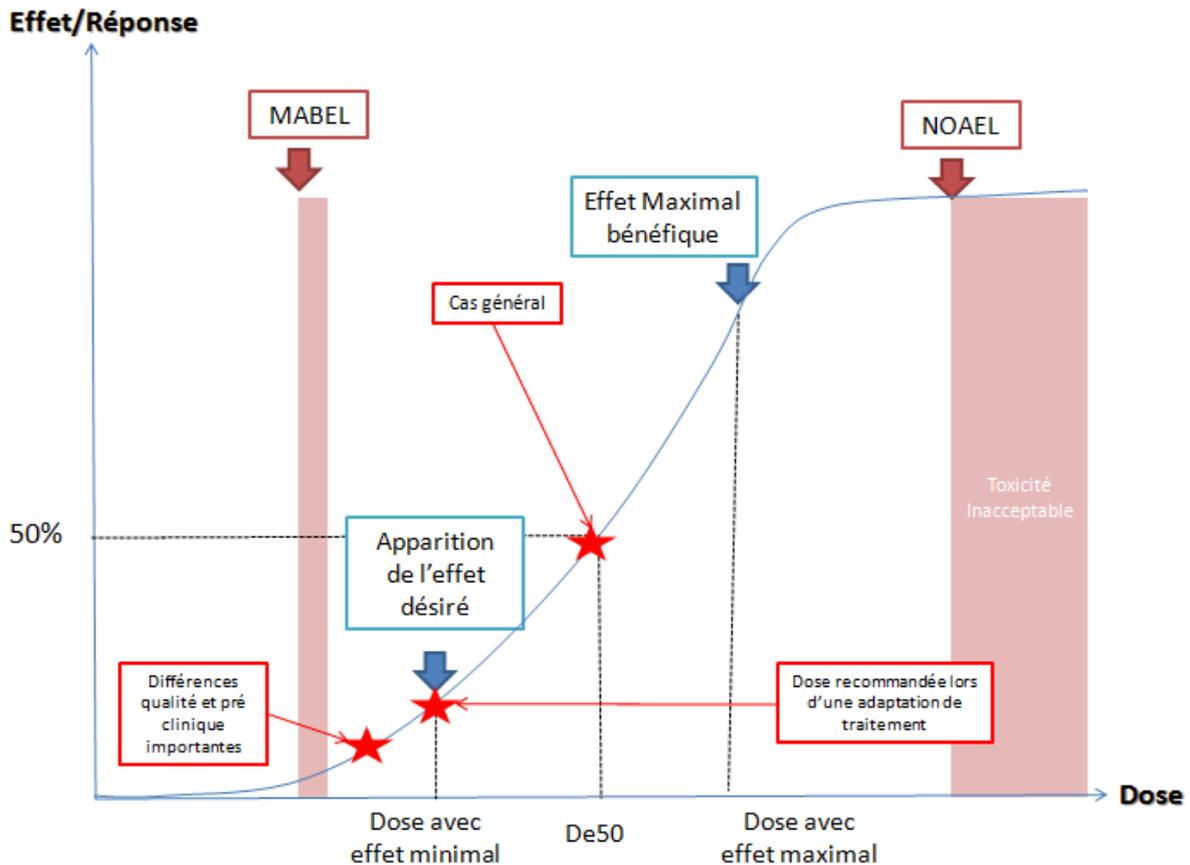


Figure 54 : Choix de la dose pour une FIM d'un biosimilaire par rapport à la courbe dose-réponse de la référence

Le De50 correspond à la dose efficace médiane

La population doit être choisie de façon à **limiter au maximum la variabilité** interindividuelle : sujets sains, de même origine ethnique, d'âge inférieur à l'âge d'apparition des modifications des fonctions organiques associés au vieillissement (généralement 55ans), poids et taille dans les critères de normalité... Seules les études FIM pour les insulines recombinantes doivent être réalisées dans la population cible (DT1) en raison de l'étroite relation entre le mécanisme d'action des insulines et la physiopathologie du diabète ou pour les Ac_s en cas de toxicité. De façon générale, le nombre minimum de sujets requis est de 12.

L'étude doit être une **étude en cross-over à deux périodes** pour limiter la variabilité intra individuelle : cela est possible pour la plupart des biomédicaments excepté ceux avec un temps de demi-vie supérieur à 5 jours (Tableau 18).

Design	Classe de molécule
Groupe parallèle (si $t_{1/2} > 5$ jours)	Ac_s
Cross Over (si $t_{1/2} < 5$ jours)	EPOs ($t_{1/2} = 4h$) FSH ($t_{1/2} = 2h$) G-CSF ($t_{1/2} = 25h$) INF ($t_{1/2} = 4h$ à $90h$ selon la pegylation) GH ($t_{1/2} = 20$ à 30 min) Insuline de quelques minutes pour les actions rapides à plusieurs heures pour les actions longues

Tableau 18 : Type d'étude FIM en fonction de la classe pharmacologique

Les résultats doivent comprendre les moyennes et le coefficient de variation (CV) inter-sujets pour chaque produit, une **analyse de la variance (ANOVA)** complète, ainsi que les CV intra-sujet et interindividuels dérivés et les rapports de biodisponibilité relative et de C_{max} pour les produits d'essai par rapport aux produits de référence.

Les mécanismes pour certains biosimilaires étant particuliers (clairance médiée par la cible, élimination rénale faible, influence du système immunitaire...) cette étude de PK traditionnelle (PK descriptive) doit s'accompagner de **plusieurs modélisations statistiques**, la modélisation PBPK étant une modélisation très informative dans le cas des Acs.

Egalement, toute première administration d'un biomédicament doit s'accompagner d'une **surveillance étendue de l'ECG** : pour les biosimilaires cette surveillance doit également être mise en place pour les premiers sujets.

Cette première étude en dose unique doit ensuite être complétée par une étude PK en dose multiple et dans les conditions d'administration du produit de référence. Cette étude doit être couplée à l'étude pharmacodynamique particulièrement dans le cas où des profils PK différents ont été observés.

6. Le rôle des études pharmacodynamiques : très « classe dépendantes »

Les biomédicaments, ont généralement, une action spécifique et mesurable sur un paramètre PD précis (Insuline : diminution du taux de glucose sanguin ; EPO : augmentation du taux d'Hb...). Dans ces circonstances, l'étude PD a un rôle clé dans l'exercice de comparabilité.

Ces études doivent être **couplées à une étude PK complémentaire** dans le but de confirmer la relation entre la dose, la concentration et l'effet pharmacologique pour les deux biomédicaments comparés. Contrairement à la FIM, cette étude doit être réalisée pour **les différentes voies d'administration et en dose multiple**.

Pour certaines classes pharmacologiques comme les Ac_s ou les INF cette étude permet également de **déterminer le marqueur PD le plus approprié** pour démontrer l'efficacité du biosimilaire. Pour des classes pharmacologiques comme les EPOs, ces études PD ne sont pas obligatoires au vu de la marge thérapeutique large et du mécanisme d'action connu de ces molécules (Tableau 19).

<i>Etude PD nécessaires</i>	<i>Etude PD à réaliser au cas par cas</i>
Ac _s	G-CSF
INF	r-hGH
Insuline (une étude PD complète associée à l'étude PK peut suffire à la démonstration de la similarité)	r-hFSH
HBPM	EPOs

Tableau 19: Résumé de la nécessité des études PD par classe pharmacologique

Les études doivent permettre d'évaluer une **réponse quantitative** qui doit être un effet pharmacologique ou thérapeutique **en rapport avec l'efficacité et/ou la sécurité revendiquée**.

La dose choisie pour ces études doit être dans la partie linéaire de la courbe dose-réponse, aux alentours du De50 ou inférieure car ni le produit à évaluer, ni le produit de référence ne doivent produire une réponse maximale lors de l'étude. Il risque d'être impossible d'établir une différence entre les biomédicaments à des doses qui provoquent un effet maximal ou quasi maximal.

Dans les études où il est possible d'enregistrer des variables continues, l'évolution de l'intensité de l'effet du biomédicament au cours du temps peut être décrite de la même façon que si l'on mesurait les concentrations plasmatiques (étude PK). Il est possible de calculer des paramètres décrivant la surface sous la courbe représentant l'effet en fonction du temps (AUEC = Area under the effective curve), la réponse maximale et le moment où elle se produit. Les méthodes statistiques pour l'évaluation des résultats des traitements seront alors, en principe, les mêmes que celles qui ont été décrites pour les études de bioéquivalence. Toutefois, il faut faire une correction pour tenir compte de la non-linéarité potentielle de la relation entre la dose et la surface sous la courbe représentant l'effet en fonction du temps. Il faut donc que la plage d'acceptation conventionnelle adoptée pour l'évaluation de la bioéquivalence (80%-125%) soit modifiée ; la plage retenue doit être définie au cas par cas en prenant en compte les marges qui seront utilisées pour l'étude d'efficacité et la MCID.

Comme pour les études PK, le choix d'un schéma croisé et d'une population saine et répondeuse aux effets permet de limiter les variabilités intra-individuelles et interindividuelles.

Pour certaines classes de molécules, ces études doivent être réalisées dans la population cible en raison de l'absence de la cible du biomédicament (Ac_s dans le cadre de thérapie cancéreuse), de la toxicité ou pour des raisons éthiques (exemple de l'hormone folliculo-stimulante dont l'effet pharmacologique attendu est l'augmentation du taux de FSH empêchant la réalisation de l'étude PD chez des sujets sains sous contraceptif oral) (Tableau 20).

Type d'étude	Classe de molécule
Population Saine Réalisation de l'étude PD avec la PK	EPO INF Insuline hGH HBPM G-CSF
Population Cible Réalisation de l'étude PD avec l'étude PK	Ac_s
Population Cible Réalisation de l'étude PD avec l'étude d'efficacité	FSH

Tableau 20: Population cible de la PD par classe pharmacologique

7. Dernière étape de l'exercice : la démonstration de l'efficacité

La dernière étape de la démonstration consiste en un essai de phase III, comparant le biosimilaire à la référence. Cet essai a deux buts principaux : démontrer l'efficacité équivalente des molécules mais aussi confirmer la sécurité d'emploi du biosimilaire dans la population cible et sur un nombre important de sujets.

Il doit être réalisé en **multicentrique**, de préférence dans **différents pays**, pour permettre d'évaluer l'influence potentielle de la région géographique. L'essai doit être randomisé et réalisé en **double-aveugle** (ou si cela est impossible, au moins l'observateur doit être en aveugle).

De manière globale, cet essai doit être réalisé dans **les mêmes conditions que l'essai de Phase III** réalisé pour la référence : dose, population, traitements concomitants, durée de l'étude.

⇒ *Design de l'étude*

Le choix du design de l'étude dépend de nombreux facteurs et doit être justifié dans le protocole de l'étude. De façon globale, le cross over est recommandé : de cette façon chaque sujet est son propre contrôle, ce qui permet de réduire le nombre de sujets et la variabilité. Pour autant, cela n'est valable que pour les traitements qui montrent leur efficacité après une seule administration. Dans le cas des biomédicaments, l'efficacité désirée (qui est le critère primaire) est généralement obtenue après des administrations multiples. Ainsi, le cross-over ne peut être appliqué pour les biosimilaires car cela demanderait des essais de trop longue durée.

De plus, dans le cas du cross-over, en cas de détection de formation d'Ac_s liants il sera plus délicat d'attribuer l'immunogénicité à l'une ou l'autre des molécules. Pour finir, le cross over nécessite la mise en place d'un « wash-out » d'au moins 5 demi-vies : ce qui n'est pas envisageable pour certaines molécules, pour certaines populations de patients ou pour certaines pathologies.

Pour ces raisons, des **groupes parallèles doivent être privilégiés** pour l'étude de comparaison de l'efficacité malgré l'impact sur la taille de l'échantillon.

⇒ *Choix de la voie d'administration*

Dans le cas où plusieurs modes d'administration existent (SC et IV) il est nécessaire de prouver l'efficacité similaire pour **les deux modes d'administration**.

Un essai à trois bras peut être une alternative à la réalisation de deux essais complets.

Une autre alternative peut être de débiter la comparaison de la référence avec une des voies d'administration du biosimilaire. Puis de réaliser une analyse intermédiaire prouvant la similarité de cette voie avec la référence et de remplacer la référence par l'autre mode d'administration du biosimilaire.

Cette alternative permet de continuer le recueil des données de sécurité pour le biosimilaire.

⇒ *Choix des critères d'évaluation et considérations statistiques*

Les critères d'évaluation peuvent eux être différents de ceux utilisés dans les essais conduit pour le biomédicament de référence. En effet, le critère principal doit refléter une **action pharmacologique quantifiable et sensible**, et non le bénéfice potentiel pour le patient (déjà démontré pour la référence).

Le critère principal choisi, par exemple le taux d'Hb, doit être pertinent et ne pas être influencé par le statut du sujet ou la maladie. Le but étant de permettre une évaluation de ce critère avec suffisamment de précision et de sensibilité pour estimer la plus grande différence d'efficacité ou de sécurité qui importe en pratique clinique : la « MCID ».

Le point critique est d'établir le Δ_{eq} correspondant. Une possible approche est de réaliser une méta-analyse des essais réalisés avec la référence versus placebo. De là, il faut sélectionner la plus large différence d'efficacité (MCID) qui n'a pas d'impact en clinique entre le placebo et la référence, avec un intervalle de confiance de 95%. Ensuite, il faut prendre une fraction de cette efficacité entre 50% et 75% pour permettre de déduire la MCID entre le biosimilaire et le biomédicament et le Δ_{eq} .

Les essais de supériorité ne doivent pas être mis en œuvre pour les biosimilaires, car ceux-ci justifieraient la mise en place d'un développement clinique indépendant.

Les essais de non-infériorité démontrent que le biosimilaire n'est pas moins efficace : la taille de l'échantillon est moins importante mais ils peuvent mettre en évidence une potentielle supériorité, et donc à dose égale une possibilité de survenue de plus d'effets indésirables : cela peut amener les autorités à demander de nouvelles investigations. Ces essais doivent donc être mis en œuvre seulement dans le cas où des doses supérieures à la dose testée/recommandée n'ont pas montré de problème de sécurité.

Les **essais d'équivalence**, qui bornent l'efficacité, sont les plus adaptés à l'exercice de comparabilité car ils permettent de conclure sur une efficacité équivalente (ni moins, ni plus importante).

L'analyse doit obligatoire être faite sur les **populations ITT et PP** pour permettre de supporter la conclusion.

⇒ *Analyse Intérimaire (IA)*

La **réalisation d'une analyse intermédiaire** au cours de la phase III apporte de nombreux avantages. Cette IA permet d'adapter le design et les analyses (comme les critères, la randomisation, la taille de l'échantillon) afin de rationaliser les données cliniques requises et de maximiser l'information contenue.

Elles sont particulièrement recommandées si l'étude PK/PD est incluse dans la phase III : dans ce cas il faut établir cette IA comme un jalon permettant d'analyser les données et de poursuivre ou stopper la suite de l'essai (exemple : intolérance, efficacité démontrée...).

8. L'immunogénicité : une évaluation parallèle

Les biomédicaments possèdent un potentiel immunogène important, qui peut avoir des conséquences sur l'efficacité des produits (altération de la PK) ou pour la sécurité du sujet (réaction d'hypersensibilité).

Cette immunogénicité constitue un important problème pour l'évaluation de la similarité de deux produits. Ainsi, tout fabricant de biosimilaire doit évaluer le profil immunogène en comparaison avec le profil du produit de référence en se basant sur une **approche plurifactorielle**. Il doit ainsi déterminer les **mécanismes immunitaires** en jeu, les **facteurs** qui risquent d'influencer l'immunogénicité du produit (réalisation d'une étude « HLA mapping » qui permet de déterminer un lien avec le génotype) et le **niveau d'expression des anticorps** (titration, délai d'apparition et de disparition, liants ou neutralisants...) tant au niveau des essais cliniques que des études d'immunogénicité qui suivent la mise sur le marché du produit.

Ces évaluations requièrent donc un **test d'anticorps optimal**, la caractérisation de la réponse immune observée et l'évaluation de la corrélation entre les anticorps et leurs effets sur la pharmacodynamique, l'efficacité et la tolérabilité.

Dans l'idéal, la firme doit évaluer l'apparition d'Ac_s dès la première administration et tout au long du développement clinique, pour chaque étude. Une **sérothèque doit être constituée** afin de prévoir des ré-analyses éventuelles (lors de l'amélioration des techniques). Les Ac_s doivent être évalués avant l'administration du traitement, puis à 3 mois (le délai d'apparition moyen des Ac_s étant de 10 à 17 semaines) et enfin des évaluations sur 6 ou 12 mois pour confirmer l'absence des Ac_s. En cas de positivité à l'un des trois tests, le sujet doit être suivi et testé jusqu'à disparition complète des Ac_s. Ce schéma est à adapter selon les résultats obtenus pour la référence (Tableau 21).

Toutefois, les tests de détection des Ac_s constituent un important coût. En effet, pour chaque échantillon il est nécessaire de réaliser un premier test non sélectif et non quantitatif, puis, si l'échantillon s'avère positif il faut réitérer le test pour éliminer de potentiel faux-positif. Enfin, une fois que la positivité est confirmée, il faut réaliser un test de quantification (titration) puis de neutralisation pour vérifier la nature de l'Ac_s. Tous ces tests utilisent des techniques de pointes, couteuse.

De ce fait, dans le cas où la référence est connue pour avoir un potentiel immunogène faible, l'évaluation de l'immunogénicité peut être réalisée sur la phase III uniquement mais accompagné d'une étude de phase IV.

<i>Référence faiblement Immunogène</i>	<i>Référence moyennement Immunogène</i>	<i>Référence fortement Immunogène</i>
FSH HBPM	GH G-CSF	Ac _s INF EPO
1 étude pour détecter les différences majeures (Phase III) 1 étude post market pour les différences mineures	Données lors de la FIM, pour la phase III ainsi qu'une étude de phase IV	Données dès la FIM et pour toutes les études ainsi qu'une étude de phase IV
Test au screening, puis à trois mois et 6 mois après la fin du traitement	12 mois avec une évaluation tous les 3 mois	Tous les mois en début de traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à 6 mois après l'autorisation

Tableau 21 : Suivi recommandé pour l'évaluation de l'immunogénicité des biosimilaires

CONCLUSION

Les biosimilaires présentent autant de nouvelles solutions thérapeutiques que de challenges et d'inconnues. Leur évaluation clinique est délicate et sort de l'approche générique, maintenant maîtrisée et connue. Un fabricant souhaitant réaliser le développement clinique d'un biosimilaire doit comprendre la nécessité d'une approche en plusieurs étapes, telle que recommandée par l'EMA, et les enjeux de chacune d'elles afin de caractériser au mieux le biomédicament.

Au travers de la revue bibliographique réalisée dans ce manuscrit, il a été décrit les étapes et les pistes de réflexions à suivre pour garantir une approche optimale lors du développement d'un biosimilaire.

Cette approche biosimilaire semble, cependant, complexe au vu de l'état actuel des connaissances et des recommandations en perpétuelle évolution. Le peu de consensus international sur la quantité de données cliniques demandée pour leurs mises sur le marché ne favorise pas une vision claire du développement clinique nécessaire.

Néanmoins, l'Europe par son activité précoce dans le domaine réglementaire des biosimilaires et ses différentes expériences s'impose comme leader. L'Europe a su et sait faire évoluer le concept de biosimilaire et les réglementations : il semble donc judicieux d'appliquer cette réglementation et de suivre son évolution.

Malgré tout, les débuts de cette nouvelle approche, avec ses opposants, les différents entre pays n'est pas sans rappeler les prémices de l'approche générique. Ainsi, avec l'évolution des techniques et des connaissances, les questions de l'interchangeabilité, voir de la substitution seront peut être posées pour les biosimilaires. Les professionnels de santé, et particulièrement les pharmaciens, auront alors un rôle important à jouer pour épauler les prescripteurs et poursuivre l'information et l'éducation des patients à cette nouvelle classe.

ANNEXE

Annexe A : Référence des recommandations européennes sur les biosimilaires

Overarching Guidelines	Reference number
Similar biological medicinal products	EMA /CHMP/437/04 Rev. 1
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	EMA/CHMP/BWP/247713/2012
Product-specific biosimilar guidelines	
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	CHMP/BMWP/671292/2010
Similar biological medicinal products containing interferon beta	CHMP/BMWP/652000/2010
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	EMA/CHMP/BMWP/301636/08
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006
Annex to 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 granulocyte-colony stimulating factor	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005
Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005
Other guidelines relevant for biosimilars	
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006
Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins	CHMP/EWP/89249/2004

Annexe B : Liste des points pour l'évaluation des biosimilaires

D'après Crommelin D et al. ; Pharmaceutical evaluation of biosimilars : important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals ; *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* ; 2005 ; 11(1) ; 11-17 ; 1378-1537

QUESTIONS	POSSIBLE SOURCE
QUALITY ASPECTS	
<i>General</i> <ul style="list-style-type: none"> • What is the production and good manufacturing practice (GMP) experience of the manufacturer with biopharmaceuticals? • Which regulatory authority inspects the company? 	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of the quality of supplier • Official reports of regulatory authorities
<i>Biological activity</i> <ul style="list-style-type: none"> • How does the biological activity of the biosimilar compare with the original drug? Which tests were used? • Based upon which parameters do you draw the conclusion that they are comparable? 	<ul style="list-style-type: none"> • Publication(s)* • European Public Assessment Report (EPAR) • Batch certificate(s)
<i>Protein and formulation</i> <ul style="list-style-type: none"> • What are the differences in molecular weight and isoforms between the biosimilar and original drug? • What is the purity of the biosimilar protein? • Are there any differences in formulation (excipients, stabilizers, etc) compared with the original drug? • What proof do you have that these differences are without clinical consequences? 	<ul style="list-style-type: none"> • Publication(s)* • Package insert(s) • Batch certificate(s) • Specification sheet(s) • Written statement of supplier
<i>Batch consistency</i> <ul style="list-style-type: none"> • How does the supplier ensure the consistency of each batch regarding: <ul style="list-style-type: none"> • isoform distribution • content • potency 	<ul style="list-style-type: none"> • Batch certificate(s) • Written statement of supplier
<i>Supply</i> <ul style="list-style-type: none"> • Can the supply of the biosimilar be guaranteed over a long time period? 	<ul style="list-style-type: none"> • History of back orders and 'out of stock' announcements • Production planning (audit)
<i>Good handling practices</i> <ul style="list-style-type: none"> • How does the supplier ensure and document that the product integrity is maintained from the production site to the administration to the patient (e.g. storage and handling)? • Is there difference regarding handling and storage requirements between the biosimilar and the originator? 	<ul style="list-style-type: none"> • Publication(s)* • Assessment of the supplier according to the pharmacovigilance management system • Validation of delivery system • History of recalls
CLINICAL SAFETY AND TOLERABILITY	
<i>Most stringent</i> <ul style="list-style-type: none"> • Have safety and tolerability been demonstrated and published*? • What (serious) adverse events have been reported? • Has anywhere in the programme a safety (i.e. immunogenicity) or tolerability difference been observed between the biosimilar and the original drug? <i>Post-marketing safety and risk-management programme</i> <ul style="list-style-type: none"> • What (short and long term) risk-management programmes are in place? <ul style="list-style-type: none"> • pharmaco-vigilance system • periodic safety update reports • phase IV trials/registries • How large is the database compared with the database of the original drug? • Are antibody tests included in all trials? • Does the company support the performance of antibody testing in patients? 	<ul style="list-style-type: none"> • Journal publication(s)* • EMEA/FDA reports • CIB • Dear pharmacist letters • Bibliographies by the manufacturer • National databases • Company data-on-file • National official information systems
<i>Less stringent</i> <ul style="list-style-type: none"> • What other publicly accessible information is available? <ul style="list-style-type: none"> • open-label trials, case reports or other 'data-on-file' 	
OTHER ASPECTS	
<i>Value</i> <ul style="list-style-type: none"> • Is the biosimilar cost-effectiveness comparable with the original drug? • Is the biosimilar (fully) reimbursed? 	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacoeconomic studies* • Local reimbursement policies
<p>* Publication in peer-reviewed journal (SCI impact factor ≥ 1.5/reputable) EMEA = European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; FDA = Food and Drug Administration; SCI = science citation index.</p>	

Annexe C : Exemple de Plan de gestion de Risque pour le BEMFOLA®

EMA/83300/2014

Summary of the risk management plan (RMP) for Bemfola (follitropin alfa)

This is a summary of the risk management plan (RMP) for Bemfola, which details the measures to be taken in order to ensure that Bemfola is used as safely as possible. For more information on RMP summaries, see [here](#).

This RMP summary should be read in conjunction with the EPAR summary and the product information for Bemfola, which can be found on [Bemfola's EPAR page](#).

Overview of disease epidemiology

Bemfola is a biosimilar medicine (similar to a biological medicine also known as the 'reference medicine' that is already authorised in the EU). The reference medicine for Bemfola is Gonal-f. Both are licensed in the management of certain forms of infertility:

- Anovulation (failure to produce eggs, including because of a condition called polycystic ovary disease or PCOD) in women who have been unresponsive to treatment with another medicine called clomiphene citrate.

The proportion of women with anovulation unresponsive to clomiphene citrate is unknown. The overall frequency of chronic (long-term) anovulation in women during their reproductive years has been estimated to be 6 to 15%. In 90% of affected individuals, anovulation is due to PCOD (a complex syndrome associated with reduced fertility, hormone disturbances, and the presence of fluid-filled cysts in the ovaries).

- Stimulation of multifollicular development (development of more than one egg-releasing follicle at a time in the ovary) in patients undergoing superovulation (multiple egg production) for assisted reproductive technologies (ART).
- Stimulation (in association with a luteinising hormone, or LH, preparation) of follicular development in women with severe deficiency (very low levels) of LH and follicle-stimulating hormone (FSH).

LH deficiency is uncommon on its own and almost always occurs together with FSH deficiency because they are both produced by the same cells in the pituitary gland (a part of the brain). Stress-related reduction in these hormones, leading to reduced function of the reproductive system (hypogonadotropic hypogonadism) accounts for more than 30% of cases of loss of menstruation (secondary amenorrhoea) in women of reproductive age.

Failure of the pituitary gland to work properly occurs in approximately 33% of women with secondary amenorrhoea, of whom about one-third have a tumour of the pituitary gland.

- Stimulation of spermatogenesis (sperm production) in men who have congenital (inborn) or acquired hypogonadotropic hypogonadism. Bemfola is used with another hormone, human chorionic gonadotrophin (hCG).

Male infertility is probably responsible for one-third of the 10% to 15% of couples who are unable to conceive within one year of unprotected intercourse. Most of these male-associated cases result

Page 1/6

from diminished, absent, or faulty sperm production. FSH plays an important role in spermatogenesis.

Summary of treatment benefits

Because Bemfola is a biosimilar medicine, studies were designed to compare Bemfola with its reference medicine Gonal-f, which also contains follitropin alfa as active substance. Studies in people have been limited to tests to determine that Bemfola behaves similarly to Gonal-f both in terms of its blood levels over time and of its ability to stimulate the ovaries to produce more than one egg:

- Study FIN1001 is a small study performed in 24 healthy female volunteers aged 18-28 years and aimed to compare over time the blood levels of Bemfola with those of Gonal-f after a single injection under the skin.
- Study FIN3001 is a large controlled study which aimed to compare whether Bemfola and Gonal-f are similar in terms of their efficacy (how well the medicine works) and safety (side effects). The study was performed in 372 women aged between 20 and 38 years undergoing ART.

The blood levels over time obtained for Bemfola and Gonal-f observed in study FIN1001 demonstrated similarity between both follitropin alfa-containing medicinal products.

The main measure of effectiveness in study FIN3001 was the average number of eggs (oocytes) retrieved per patient. The average number of oocytes retrieved was 10.7 in the Bemfola group (246 subjects) and 10.4 in the Gonal-f group (123 subjects). This study showed that Bemfola was as effective as Gonal-f at stimulating the ovaries during assisted reproductive techniques. Other measures of effectiveness (including dose of follitropin alfa, number of days of stimulation and number of patients with cycle cancellation) were comparable between the Bemfola and Gonal-f groups.

Unknowns relating to treatment benefits

Because the studies with Bemfola were designed to establish its similarity to Gonal-f, any uncertainties regarding its benefits are considered to be the same as for the reference medicine.

Summary of safety concerns

Important identified risks

Risk	What is known	Preventability
Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS, when the ovaries over-respond to treatment)	OHSS is a known risk for follitropin alfa. Symptoms can range from mild abdominal discomfort to severe conditions requiring hospitalisation. In study FIN3001 a higher incidence of OHSS during the first treatment cycle was observed for Bemfola when compared with Gonal-f (22.1% vs. 13.0% of treated patients). In the second treatment cycle there were no imbalances between the Bemfola and Gonal-f groups. The difference in the first treatment cycle could be	The Summary of Product Characteristics (SmPC) for Bemfola, which contains information for doctors, includes a warning on the risk of OHSS in section 4.4 and lists this side effect in section 4.8.

Risk	What is known	Preventability
	due to chance. Further studies are ongoing to clarify the issue.	
Hypersensitivity (allergic) reactions (including anaphylactic reactions).	Mild and severe hypersensitivity reactions have been observed with Bemfola's reference product, Gonal-f.	Avoid use of Bemfola in subjects hypersensitive to follitropin alfa, FSH or to any of the excipients of Bemfola. See SmPC section 4.3 (contraindications).
Thromboembolic events (blood clots), usually with OHSS.	Thromboembolic events have been observed during severe cases of OHSS.	Several warnings have been introduced in the SmPC: Warning in section 4.4 stating that <i>"Very rarely, severe OHSS may be complicated by ovarian torsion or thromboembolic events such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction"</i> . Furthermore, a separate paragraph in section 4.4 entitled <i>"Thromboembolic events"</i> describes risk factors for thromboembolic events. Included in section 4.8 under vascular disorders, <i>"Very rare: Thromboembolism, usually associated with severe OHSS (see Section 4.4)."</i>
Worsening of asthma	Worsening of asthma has been observed for Bemfola's reference product Gonal-f, so it is likely that similar reactions will occur with Bemfola.	Bemfola is a prescription-only medicine. Introduced in section 4.8 of the SmPC: <i>"Very rare: Exacerbation or aggravation of asthma."</i>
Multiple pregnancies (twins, etc.)	Multiple pregnancies have been observed for Bemfola and the reference product Gonal-f. It is known that induction of superovulation and assisted reproductive technology treatment are per se associated with an increased risk of multiple pregnancies.	Warning introduced in section 4.4 of the SmPC alerting prescribers of the increased risk of multiple pregnancies and that multiple pregnancies carry an increased risk of adverse maternal and perinatal outcomes. The warning advises prescribers to carefully monitor ovarian response and advises patients of the potential risks of multiple births before starting treatment.
Gynaecomastia (enlarged	Gynaecomastia has been	Listed in section 4.8 as a

Risk	What is known	Preventability
breasts in males)	observed for the reference product Gonal-f, so it is likely that similar reactions will also occur with Bemfola when used in men.	common adverse event. "Common: Gynaecomastia." Prescription-only medicine. Use restricted to physicians experienced in the treatment of fertility disorders.

Important potential risks

Risk	What is known
Theoretical risk of antibody production (immunogenicity) which may result in a lack of effect	As with all large therapeutic proteins, there is a theoretical risk that the body may produce antibodies against the medicine that result in a lack of effect. Study FIN3001 showed similar immunogenicity results for both Bemfola and Gonal-f groups.
Breast cancer	The SmPCs for Bemfola and Gonal-f contain the following warning: <i>"There have been reports of ovarian and other reproductive system neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple treatment regimens for infertility treatment. It is not yet established whether or not treatment with gonadotropins increases the risk of these tumours in infertile women"</i> .
Other reproductive system cancers (e.g. ovarian cancer, cervical cancer)	The SmPCs for Bemfola and Gonal-f contain the following warning: <i>"There have been reports of ovarian and other reproductive system neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple treatment regimens for infertility treatment. It is not yet established whether or not treatment with gonadotropins increases the risk of these tumours in infertile women"</i> .
Ectopic pregnancy (pregnancy that occurs outside the womb)	The SmPCs for Bemfola and Gonal-f contain the following warning: <i>"Women with a history of tubal disease are at risk of ectopic pregnancy, whether the pregnancy is obtained by spontaneous conception or with fertility treatments. The prevalence of ectopic pregnancy after ART was reported to be higher than in the general population"</i> .
Congenital abnormalities	The SmPCs for Bemfola and Gonal-f contain the following warning: <i>"The prevalence of congenital malformations after ART may be slightly higher than after spontaneous conceptions. This is thought to be due to differences in parental characteristics (e.g. maternal age, sperm</i>

Risk	What is known
	<i>characteristics) and multiple pregnancies</i> ".

Missing information

Risk	What is known
Use in female patients >40 years of age	Bemfola has only been tested in females <40 years of age. The reference product Gonal-f has been used in women >40 years of age without identification of any safety risks. Given that similarity between Bemfola and Gonal-f has been established, Bemfola can also be used in women >40 years of age. An ongoing phase-3 study will provide additional data for females aged between 35 and 42 years.

Summary of risk minimisation measures by safety concern

All medicines have a summary of product characteristics (SmPC) which provides physicians, pharmacists and other healthcare professionals with details on how to use the medicine, and also describes the risks and recommendations for minimising them. Information for patients is available in lay language in the package leaflet. The measures listed in these documents are known as 'routine risk minimisation measures'.

The SmPC and the package leaflet are part of the medicine's product information. The product information for X can be found on [Bemfola's EPAR page](#).

This medicine has no additional risk minimisation measures.

Planned post-authorisation development plan

List of studies in post-authorisation development plan

Study/activity (including study number)	Objectives	Safety concerns / efficacy issue addressed	Status	Planned date for submission of (interim and) final results
Phase III investigator and assessor-blinded 1:1 randomized parallel group multi-center study	Compare efficacy and safety of 2 recombinant-human FSH formulations (Bemfola pen vs. Gonal-f RFF pen) in normal ovulatory women 35 to 42 years of age undergoing IVF.	Collect additional data to compare the risk of OHSS between Bemfola and the reference product.	Started	21 April 2016 (final Clinical Study Report)

Studies which are a condition of the marketing authorisation

None of the above studies is a condition of the marketing authorisation.

Summary of changes to the risk management plan over time

Not applicable.

This summary was last updated in 02-2014.

Annexe D : Liste des biosimilaires en Europe



26/07/2014

Medicine Name	Product Number	Active Substance	Common name	Atc code	Marketing Authorisation Holder	Status	Authorisation date	Condition Approval	Is Orphan	Is Generic	Biosimilar
Abseamed	EMA/H/C/000727	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Authorised	28/08/2007	no	no	no	yes
Alpheon	EMA/H/C/000585	recombinant human interferon alfa-2a	recombinant human interferon alfa-2a	L03AB04	BioPartners GmbH	Refused	-	no	no	no	yes
Bemfola	EMA/H/C/002615	follitropin alfa	follitropin alfa	G03GA05	Finox Biotech AG	Authorised	27/03/2014	no	no	no	yes
Binocrit	EMA/H/C/000725	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Sandoz GmbH	Authorised	28/08/2007	no	no	no	yes
Biograstim	EMA/H/C/000826	filgrastim	filgrastim	L03AA02	AbZ-Pharma GmbH	Authorised	15/09/2008	no	no	no	yes
Epoetin Alfa Hexal	EMA/H/C/000726	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Hexal AG	Authorised	28/08/2007	no	no	no	yes
Filgrastim Hexal	EMA/H/C/000918	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hexal AG	Authorised	06/02/2009	no	no	no	yes
Filgrastim ratiopharm	EMA/H/C/000824	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm GmbH	Withdrawn	15/09/2008	no	no	no	yes
Grastofil	EMA/H/C/002150	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Apotex Europe BV	Authorised	18/10/2013	no	no	no	yes
Inflixtra	EMA/H/C/002778	infliximab	infliximab	L04AB02	Hospira UK Limited	Authorised	10/09/2013	no	no	no	yes
Nivestim	EMA/H/C/001142	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hospira UK Ltd.	Authorised	08/06/2010	no	no	no	yes
Omnitrope	EMA/H/C/000607	somatropin	somatropin	H01AC01	Sandoz GmbH	Authorised	12/04/2006	no	no	no	yes
Ovaleap	EMA/H/C/002608	follitropin alfa	follitropin alfa	G03GA05	Teva Pharma B.V.	Authorised	27/09/2013	no	no	no	yes
Ratiograstim	EMA/H/C/000825	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm GmbH	Authorised	15/09/2008	no	no	no	yes
Remsima	EMA/H/C/002576	infliximab	infliximab	L04AB02	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	10/09/2013	no	no	no	yes
Retacrit	EMA/H/C/000872	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Hospira UK Limited	Authorised	18/12/2007	no	no	no	yes
Silapo	EMA/H/C/000760	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Stada Arzneimittel AG	Authorised	18/12/2007	no	no	no	yes
Tevagrastim	EMA/H/C/000827	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Teva GmbH	Authorised	15/09/2008	no	no	no	yes
Valtropin	EMA/H/C/000602	somatropin	somatropin	H01AC01	BioPartners GmbH	Withdrawn	24/04/2006	no	no	no	yes
Zarzio	EMA/H/C/000917	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Sandoz GmbH	Authorised	06/02/2009	no	no	no	yes

Annexe E : Procédure de demande d'avis scientifique en France



Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique auprès de l'ANSM

Objectifs

L'avis scientifique a pour but d'aider à la mise à disposition rapide des patients de nouveaux médicaments en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologie, de populations cibles et de traitements existants

L'avis rendu tient compte des obligations réglementaires et des recommandations existantes. L'avis ne modifie pas la responsabilité de la firme concernant le développement de son produit.

1. Généralités

Les demandes d'avis scientifique sont facultatives ; elles sont basées sur un libre choix de la firme et de l'ANSM :

- La firme est libre de demander ou non un avis.
- L'ANSM est libre d'accepter ou de refuser une demande.

En France, les avis scientifiques ne font l'objet d'aucune redevance. Les objectifs mentionnés plus haut nous commandent de donner la priorité aux médicaments innovants et /ou répondant à un besoin thérapeutique non couvert, et/ou développés par des petites structures peu habituées au contexte technico-réglementaire Européen et à ses exigences en matière d'évaluation

D'une manière générale, l'avis, fondé sur les informations fournies par la firme préalablement à la rencontre, est donné en fonction des connaissances scientifiques les plus récentes et sans préjuger des évolutions et des développements futurs ; le contexte médical peut évoluer et une approche autre que celle qui a été recommandée peut s'avérer pertinente. En conséquence, l'avis rendu n'est, ni pour la firme, ni pour l'ANSM, un engagement formel pour le développement du produit concerné.

Toutefois, tout changement majeur dans le programme de développement du produit devra être justifié au moment du dépôt de la demande d'AMM.

2. Domaines d'application

Les avis scientifiques et les conseils méthodologiques pour les protocoles sont utiles lorsqu'il n'existe pas de recommandations nationales ou Européennes et/ou lorsqu'une firme choisit, sur la base d'arguments probants, de ne pas suivre les recommandations existantes dans son programme de développement.

Les réunions d'avis scientifiques permettent de répondre à des questions spécifiques portant sur la **qualité, la sécurité ou l'efficacité de médicaments en développement** dans tous les domaines de la médecine, dans l'optique de s'assurer que les données qui seront présentées dans le dossier de demande d'AMM seront conclusives. Il n'est pas du domaine de l'avis scientifique de fournir une évaluation préalable des données.

Les questions portant sur les démonstrations de bénéfice significatif dans le contexte des désignations des médicaments orphelins peuvent faire partie des demandes.

Un avis scientifique national peut permettre d'identifier les points les plus importants à approfondir lors d'un éventuel avis Européen auprès de l'EMA.

3. Quand une firme peut-elle faire une demande d'avis scientifique ?

- **Au cours du développement d'un médicament**
Ceci quelque soit le stade de développement. L'avis scientifique sera plus bénéfique pour la firme s'il existe des données (au moins préliminaires) d'efficacité et de sécurité.
- **Après l'obtention d'AMM**
Pour discuter des engagements spécifiques auprès des autorités, par exemple de nouvelles indications.

La demande ne sera pas prise en compte si

- La firme a déjà obtenu un avis scientifique de l'EMA
- Le rapporteur et le co-rapporteur du dossier de demande d'autorisation sur le marché ont déjà été désignés par le CHMP
- La demande d'AMM est en cours d'évaluation

4. Déroulement d'un avis scientifique

L'avis scientifique est une réunion au cours de laquelle la firme présente

- le contexte de sa demande
- les questions posées
- Sa position sur chaque question, avec un bref rappel de l'argumentaire qui soutient cette position

L'ANSM apporte son point de vue argumenté sur chacune des questions.

Une réunion d'avis scientifique dure environ une heure, aussi convient-il de prévoir une durée maximale de 20 minutes pour la présentation qui devra se concentrer sur les éléments clefs de la démonstration, pour laisser le maximum d'espace à la discussion.

Il est également nécessaire de sélectionner une liste restreinte de questions (au maximum 10, en fonction de l'importance de chacune) permettant d'être conclusif dans le temps imparti.

5. Etapes de la procédure et documents à fournir

5.1 La firme envoie une Lettre de demande

Cette lettre matérialise la demande, faite par courrier ou par mail. Elle doit comporter les éléments suivants :

- les caractéristiques du produit, nom commercial (si existe) ou nom de code, DCI et mécanisme d'action (très bref), nom du laboratoire .
- la ou les indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) et le contexte d'utilisation envisagé
- une justification de la demande d'avis scientifique, expliquant pourquoi les réponses aux questions posées ne sont pas dans les guidelines Européens ou ICH existants, ou pourquoi la firme décide de ne pas suivre ces guidelines.
- La liste détaillée des questions posées à l'ANSM (10 au maximum);
- 10 propositions de dates pour la réunion (soit 20 plages de demi-journées), pour permettre de définir rapidement une date convenant à tous les participants et experts sollicités.
Attention, les réunions ne peuvent se tenir la semaine du Scientific Advice Working Party, ni celle du CHMP à l'EMA (dates précisées sur le site internet de l'EMA)

5.2 L'ANSM envoie une convocation

Pour une réunion d'environ une heure dans ses locaux, à l'une des dates proposées par la firme.

A défaut d'avoir réussi à définir une date consensuelle, de nouvelles propositions de dates seront demandées à la firme.

5.3 La firme envoie un Document de synthèse,

Ce « briefing document » doit nous parvenir **3 semaines** avant la date arrêtée pour la réunion

Il comporte :

- Le contexte : caractéristique du produit, indication thérapeutique
- La pathologie/population cible/indication(s)
- La problématique soulevée
- L'historique / données préalables disponibles
- Les questions, la position de la firme et l'argumentaire proposé pour chaque question
- La brochure investigateur

5.4 La firme envoie les éléments de la présentation

Au minimum **3 jours** avant la réunion

6. La réunion d'avis scientifique

6.1 Participants à la réunion

- Représentants de la firme et experts invités par la firme, si nécessaire
- Experts internes et/ou externes, invités par l'ANSM. La demande d'un avis scientifique implique l'acceptation de la firme de la sollicitation possible d'experts par l'ANSM.

6.2 Déroulement de la réunion

La firme présente son projet (présentation informatique voir 6.4) sur une durée de 20 minutes minimum, Cette présentation est une synthèse des données du dossier de rencontre (voir 6.3) centrée sur les questions et positions de la firme.

Suite à cette présentation, une discussion s'engage sur les questions de la firme, puis une synthèse de l'avis de l'ANSM est réalisée pour chaque question.

Pour des raisons pratiques et de temps, certaines questions pourront être regroupées par thème/problématique lors de la discussion, il n'y aura ainsi pas forcément une réponse par question.

L'ANSM, vu le caractère prospectif de ces avis scientifiques, n'aura pas forcément un avis sur toutes les questions, ou pourra alerter sur le risque d'opinions divergentes des différentes Agences Nationales au sein de l'Union Européenne ; une orientation vers un avis scientifique Européen pourra alors être conseillée.

6.3 La firme envoie une proposition de Compte rendu de la réunion

Ces minutes sont attendues dans les 2 semaines suivant la réunion.

Il s'agit d'un document qui doit suffire seul à prendre connaissance de l'avis et suivra donc le même plan que celui du document de synthèse soumis au moment de la demande :

- rappel du produit, du mécanisme d'action, indications thérapeutiques
- pathologie/population cible/
- problématique soulevée justifiant la demande d'avis
- questions, et, pour chaque question,
 - a) résumé de la position argumentée de la firme (très concis)
 - b) réponse de l'ANSM

Ce document doit être concis et ne pas dépasser quelques pages.

Après agrément sur nos propositions de corrections, le compte rendu est ensuite approuvé et officiellement validé par l'ANSM puis retourné à la firme.

7. Calendrier

Les délais d'organisation de la réunion dépendent de la disponibilité des experts identifiés et de la file d'attente. De manière générale, la réunion se tient dans les deux mois suivant la demande.

Le nombre de réunions est limité à 6 à 8 par mois pour des raisons pratiques, puisque s'étalant sur 2 semaines, ce délai peut être plus long.

8. Contacts

Pour la demande initiale, adresser votre courrier ou mail à :

Caroline Auriche - Responsable Avis scientifiques
Direction de l'évaluation
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM)
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex, France
Tel - 00 33 1 55 87 34 60
Fax - 00 33 1 55 87 33 32
e-mail: caroline.auriche@ansm.sante.fr

En mettant en copie :

François Cuenot
ANSM
Direction de la stratégie et des affaires internationales
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex, France
e-mail : innovation@ansm.sante.fr

BIBLIOGRAPHIE

DOCUMENTS CONSULTÉS

- AMGEN, Introduction à la biotechnologie ; 2009 ; Disponible sur http://www.amgen.be/pdfs/AMG-Biotech_brochure_04-2010_FR-06-05_FINAL.pdf consulté le 3 Mars 2014.
- AMGEN, A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations ; Disponible sur http://ashpadvantagemedia.com/downloads/biosimcentral_guidelines.pdf consulté le 10 Mars 2014
- ANSM, Procédure de pré-soumission à l'Afssaps de certains essais cliniques-A l'attention des promoteurs d'essais cliniques de médicament ; disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/043d5af5c4fc619d0fa4438dbaa97d7c.pdf consulté le 20 Mars 2014
- Benhalima M. et Al. ; Les copies du Lovenox sont elles à considérer comme des génériques ou des biosimilaires ? ; Société Algérienne de Médecine Vasculaire 2009 disponible sur <http://www.samev-dz.com/site/news.php> consulté le 28 Juillet 2014
- Bernard J. Biomédicaments en France, Etat des lieux 2014 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Septembre 2013 ; <http://www.leem.org/biomédicaments-en-france-etat-des-lieux-2014> consulté le 1 Octobre 2014.
- BIOTECCanada ; Démystifier les médicaments biosimilaires : Guide à l'intention des rédacteurs scientifiques ; Disponible sur <http://www.biotech.ca/uploads/biosimilars%20guide%20french%20high%20resolution.pdf> consulté le 6 Mars 2014.
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products. EMA, 2005. Référence CHMP/437/04
- CHMP, Guideline on the investigation of bioequivalence disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/
- CHMP, Avis rendu lors de la réunion du 26 Juin 2014 ; disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Abasria-insuline-glargine-Clopidogrel-ASATeva-Daklinza-daclastavir-Velphoro-Vizamyl-flutemetamol-f-18-Triumeq-abacavir-dolutegravir-lamivudine-retour-sur-la-reunion-de-juin-2014-du-CHMP-Point-d-information> consulté le 02/08/2014
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issue. EMA, 2005. Référence CHMP/49348/05
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issue. EMA, 2005. Référence CHMP/BWP/3207

- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin EMA, 2006 Reference CHMP/94526/05
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant Granulocyte Colony Stimulating Factor EMA, 2006 Reference CHMP/31329/05
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant human insulin. EMA, 2006 Reference CHMP/32775/05
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant Somatropine EMA, 2006 Reference CHMP/94528/05
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant low-molecular-weight –heparins EMA, 2009 Reference CHMP/BMWP/118264/07
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha. EMA, 2009 Reference CHMP/BMWP/102046/06
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon beta. EMA, 2013 Reference CHMP/BMWP/652000/20100
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone. EMA, 2013 Référence CHMP/BMWP/671292/2010
- CHMP, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues EMA, 2012 Référence EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
- Casado M. Les produits frontières : réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire ; Th D Pharm., Grenoble; 2012.
- Ciller V. Les Biosimilaires : environnement réglementaire, particularités biologiques et spécificités de l'évaluation de cette récente catégorie de médicament ; Th D Pharm., Marseille; 2011.
- Commission Européenne, Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires ; Document d'information consensuel ; 2013 ; Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_fr.pdf Consulté le 28/07/2014
- EMA, Assessment Report of Inflectra ; 27 J' une 2013 ; EMA/CHMP/589422/2013 disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf consulté le 15 Juin 2014
- EMA, Notice Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use; Presentation and format of the dossier: Common Technical Document (CTD) disponiblesurhttp://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf consulté le 9 juin 2014.

- EMA, Scientific Discussion ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf consulté le 14 Juin 2014.
- EMA, Scientific Discussions about Ovaleap®; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/002608/WC500152908.pdf consulté le 27-07-2014.
- EMA, Summary of Opinion Alpheon®; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000585/WC500017451.pdf consulté le 16-08-2014
- EMA, Scientific discussion about Retacrit® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf consulté le 14 Juin 2014
- EMA, Scientific discussion about Zarzio® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000917/WC500046528.pdf consulté le 14 Juin 2014
- EMA, Scientific discussion about Biogastrim® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000826/WC500053904.pdf consulté le 14 Juin 2014
- EMA, Scientific discussion about Nivestim® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/001142/WC500093664.pdf consulté le 14 Juin 2014
- EMA, Scientific Discussions about Omnitrope ® ; disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf consulté le 14 Juin 2014
- EMA, Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human clinical trials with investigational medicinal products.London. EMA 2007.
- EMA, -Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology derived therapeutic proteins (2007)
- Europa Bio ; Guide to Biological Medicine : A focus on Biosimilar Medicines ; Disponible sur http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf consulté le 6 Mars2014

- Elalamy I. ; Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités ; 2012 disponible sur <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A23-Heparine.pdf> consulté le 14 Juin 2014
- European Commission; what do you need to know about Biosimilar Medicinal Products; Consensus Information Paper; 2013
- FDA, Guidance for Industry : Immunogenicity assesement for therapeutic protein products ; Fev 2013 ; disponible sur <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> consulté le 15/02/14
- FDA,- Draft of guidance- Assays development for immunogenicity testing of therapeutic proteins-December 2009
- FDA, Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, Rockville MD: FDA, 2005.
- FDA, Generics Exonaparine : Questions and Answers ; disponible sur <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220037.htm> consulté le 28-07-2014.
- FDA, Guidance for Industry ; Scientific Consideration in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product ; Draft Guidance ;Fev 2012
- Hartl D., Jones E ; Génétiques les grands principes 3eme Ed. ; Dunod ; Sciences Sup ; 2003
- ICH Guideline E5; Comparability of biotechnological/biological products subject to change in their manufacturing process
- IMS Health, analyse développement & Conseil ; Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France : Rapport de Synthèse ; Octobre 2008 ; disponible sur <http://www.leem.org/etude-bioproduction-en-2008-etat-des-lieux-recommandations-pour-l-attractivite-francaise> consulté le 14-03-2014
- International Market Analysis Research and Consulting (IMARC) ; Global Bioharmaceutical Market Report (2010-2015) ; Octobre 2010 ; 234
- Jeske Wp et Al. ; Assays Dependent Variations in the Anticoagulant and Protamine Sulfate Neutralization profiles of Generics Copies of Enoxaparin ; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108 Poster Board #-Session: 36-I
- Kaiser R. ; Comparability Studies : The Keys to a Biosimilar's Success ; Biopharmaceutical Solution ; Covance Webinar ; http://www.business-review-webinars.com/webinar-slides/Covance_Webinar_27-11-2012.pdfconsulté le 31 Mai 2014
- La tribune, Le Lovenox générique aux Etats-Unis ; 2010 ; disponible sur <http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie->

pharmacie/20100723trib000533178/le-lovenox-de-sanofi-generique-aux-etats-unis.html consulté le 28-07-2014

Lepen C. ; Les biosimilaires en 15 questions ; Avril 2014 ; Disponible sur <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf> consulté le 09/08/2014

Lloyd P ; Challenges in early clinical development of biologics : Mars 2011 ; disponible sur http://www.pharma.be/assets/files/2309/2309_129520955506916441.pdf consulté le 20/06/2014

MiEF& ISDB ; Copies des médicaments issus de biotechnologies (« biosimialire ») : l'agence européenne évolue timidement vers plus de pragmatisme ; Réponse conjointe à la consultation de l'EMA ; 31 Octobre 2013 disponible sur <http://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20131031EMAbiosimilarsFR.pdf> consulté le 02/08/2014

Moreau A.. Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires: Etat des lieux (Juillet 2011) ; Ansm.sante.fr consulté le 28/02/2014

Moreau A.. Médicaments biosimilaires : Etat des lieux (Septembre 2013) ; Ansm.sante.fr consulté le 28/02/2014

Pinheiro D. Bilan 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ? ; Th D Pharm, Nancy; 2012

Prescrire Redaction ; « L'invention du « biogénérique » : une autre arme au service du protectionnisme industriel » ; *Revue Prescrire* ; 2003 ; 23 (244) ; 742

Prugnaud J.L, Trouvin J.H. ; Les Biosimilaires ; 2011 ; Edition Springer

Rovira J, Espin J., Garcia L., Olry de Labry A. : The impact of biosimilars's entry in the EU market ; *Eminet* ; Janvier 2011 ; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf consulté le 14 Mai 2014.

Sanofi-Aventis ; Communiqué de Presse du 15 Mai 2008 ; Disponible sur http://www.sanofi.com/Images/14182_080515-2_LOVENOX_USA_.pdf consulté le 28-07-2014

Serusclat F. ; GÉNOMIQUE ET INFORMATIQUE : L'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique disponible sur <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0205.html> consulté le 10 Mars 2014

Seymour P. ; The Challenges of Demonstrating Comparability of Biosimilar Products ; Bio Process Technology Consultants, Bioprocess Theater ; May 5, 2010 disponible sur http://www.bptc.com/sites/default/files/presentations/seymour_biosimilar_products_bio2010.pdf consulté le 10 Mai 2014

Steffen L., Biomedicaments en France, Etat des lieux 2013 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Septembre 2013 ; <http://www.leem.org/biomedicaments-en-france-etat-des-lieux-2013> consulté le 10 Février 2014.

Steffen L., Biomedicaments en France, Etat des lieux 2011 ; *Leem : les entreprises du médicament* ; Avril 2012 ; <http://www.leem.org/biomedicaments-en-france-etat-des-lieux-2011> consulté le 10 Février 2014.

WHO Expert Committee on Biological Standardization ; Sixtieth report : Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) consulté le 10/06/2014 et disponiblesurhttp://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1

WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, october 2010; Guideline on evaluation of Similar Biotherapeutics Products. Disponible sur http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf consulté le 9 Juin 2014.

Registration of pharmaceutical products in russia : <http://pharmareg.ru/upload/ReportAChorichFrankfurt.pdf> consulté le 29 Mai 2014.

Périodiques

- Abraham J. ; Developing Oncology Biosimilars : An Essential Approach for the future ; seminars in Oncology ; Decembre 2013 ; 40 (6) Supp 1 ; S5-S24
- Ahn C., Lee S-C. ; Statistical consideration in the design of biosimilar cancer clinical trials ; *National Institute of Health Korea ; UngyongTonngyeYongu* ; June 2011 ; 24 (3) ; 495-503
- Azevedo V. ; Biosimilars require scientifically reliable comparative clinical data ; *Rev Bras Reumatol* ; 2013 ; 53(1) ; 127-131
- Balaji M. ; Use of pharmacokinetics/pharmacodynamic modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics ; *British Journal Of Clinical Pharmacology* ; December 2008 ; 67:2 ; 153-160 ; 1365-2125
- Baker M., Reynolds H., Lumicisi B., Bryson C.; Immunogenicity of protein therapeutics : The key causes, consequences and challenges ; *Landes Bioscience* ; December 2010 ; 1:4, 314-322
- Baumann A. Early Development of Therapeutics Biologics-Pharmacokinetics.*Current Drug Metabolism* ; 2006 ; 7(1) ; 15-21 ; 1389-2002
- Berghout A. ; Clinical programs in the development of similar biotherapeutic products : Rationale and general principles ; *Biologicals* ; 2011 ; 39 ; 293-296
- Bennett C. et Al. ; Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy ; *The new England Journal of Medicine* September 30, 2004 ; 351;14 ; 1403-1408
- Berthe F., Banga B., Guignot C. ; L'arrivée des anticorps changera-t-elle la donne ? ; *Le pharmacien hôpital* ; Janvier 2011 ; Numéro 171
- Bhupinder S., Vikrant S. ; Biosimilars: an overview ; *Dove Medical Press Ltd* ; Mars 2011; 1-5
- Blackstone EA, Fuhr JP Jr. Innovation and competition: will biosimilars succeed?. *BiotechnolHealthc.* 2012; 9:24-7
- Bogaert P., Lietzan E., Sim L. ; Biosimiliar regulation : Important consideration and global developments ; *Cross Border Life Sciences Handbook* ; 2011
- Boven K, Stryker S., Knight J. et al. ; The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes ; *Kidney International* ; 2005 ; 67 ; 2346-2353
- Breslin S. ; Cytokine-Release Syndrome: Overview and Nursing Implications ; *Clinical Journal of Oncology Nursing* ; 2007 ; 11 (1) ; 42-47
- Brodniewicz-Proba T. ; The scope and requirements related to preclinical and clinical studies of a new medicinal product, including biotechnological and biosimilar products ; *Drug research* ; 2008 ; Vol 65(6) ; 641-648

- Bui L.;Taylor C. ; Developing Clinical Trials for Biosimilars ; *Seminars in Oncology* ;
Février 2014 ; 41 (S1) ; S15-S25
- Cortes J; Curigliano G., Dieras V.; expert perspectives on biosimilar monoclonal
antibodies in breast cancer ; *Breast Cancer res Treat* ; 2014 ; 144 ; 233-239
- Crobu D et Al. ; Preclinical and clinical phase I studies of a new recombinant
filgrastim(BK0023) in comparison with Neupogen® ;*BMC Pharmacology et
Toxicology* ; 2014 ; 15 :7
- Crommelin D et al. ; Pharmaceutical evaluation of biosimilars : important differences from
generic low-molecular-weight pharmaceuticals ; *The European Journal of
Hospital Pharmacy Science* ; 2005 ; 11(1) ; 11-17 ; 1378-1537
- De Groot, A.S. and Scott, D.W, Immunogenicity of protein therapeutics ; *Trends
Immunolo* ; 2007 ; 10-1016
- Desanvicente-Celis Z. ; Gomez-Lopez A. ; Anaya J. ; Similar biotherapeutics products :
overview and reflections ; *Immunotherapy* ; 2012 ; 4(12) ; 1841-1857
- Declerk P. ; Produits biologiques et biosimilaires : science et implications ; *J Pharm Clin* ;
2013 ; 32(1) ; 17-22
- Dranitsaris G. et Al ; ; Clinical Trial Design in biosimilar drug development ; *Invest New
Drug* ; 2013 ; 31 ; 479-487
- De Fronzo RA, et al: Glucose clamp technique: a method for quantifying Insulin secretion
and resistance ; *Am J Physiol* 237: E214-E223, 1979
- Editorial Nature Biotechnology ; Building a wall against biosimilars ; *Nature
Biotechnology* ; Avril 2013 ; 31 (4) : 264
- Fari M.G, Kralovanszky U.P ; The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky ;
International Journal of Horticultural Science; 2006, 12 (1): 9–12 ; ISSN
1585-0404
- Fletcher M. ; Biosimilars clinical development program: Confirmatory clinical trials: A
virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority
approaches ;*Biologicals* ; 2011 ; 39; 270-277
- Gallant J., Litjens V. ; L'érythroblastopénie induite par les érythropoïétines
recombinantes ; *Pharmactuel* ; 2003 ; 36(3) ; 136-145
- Gascon et Al. ; Clinical experience with ZARZIO® in Europe : what have we learned ? ;
Support Care Cancer ; 2013 ; 21 ; 2925-2932
- Gascon et Al. ; Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment ;
Annals of oncology ; 2010 ; 21 ; 1419-1429
- Gascon et Al ; ; Presently available biosimilars in hematology-oncology : G-CSF ; *Targ
Oncology* ; 2012 ; 7(supp1);S29-S34

- Glauser B;Vairo B; Oliveira S.; Cinelli L.; Pereira M.,Mourão P ; Structure and haemostatic effects of generic versions of enoxaparin available for clinical use in Brazil: Similarity to the original drug ; *ThrombHaemost* ; 2012; 107: 302–314
- Grasbowski, H. Ridley, DB., Shulman KA., entry and competition in Generics Biologics ; *Manages DecisEconom* ; 2007 ; 28 : 439-451
- Jeske W., Walenga J ; Hoppensteadt D., Fareed J. ; Update on the safety and bioequivalence of biosimilars-focus on enoxaparin ; *Drug, Healthcare and Patient Safety* ; 2013 ; 5 ; 133-141
- Kanase et Al. ; Biosimilars : an overview ; *IJPSR* ; 2013 ; Vol. 4(6) : 2132-2144
- Kaffenberger BH1, Bekaii-Saab T. ; Recurrent life-threatening deep tissue hematomas after switching to generic enoxaparin: a report and perspective on the approval process for biological compounds ;*ClinApplThrombHemost*. 2012 Jan-Feb;18(1):104-6.
- KaurChugh P. , Roy V. ; Biosimilars : Current Scientific and Regulatory Considerations ; *Current Clinical Pharmacology* ; 2014 ; 9 ; 53-63 ; 2212-3938
- Knezevic I, Griffiths E ; Global Issues, National Solutions ; *Biological* ; 2011 ; 39 ; 252-255
- Kuhlmann M., Covic A., The protein science of biosimilars ; *Nephrology Dial Transplant* ; 2006 ; 21 (5) ; 4-8
- Mager DE and Jusko WJ (2001) General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition.*J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 28: 507–532.
- MacDougall I. et Al. ; Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights ; *Kidney International* ; 2012 ; 81 ; 727-732
- Manko et Al. ; A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF inpoietic cell mobilization ; *Pharmacology Report* ;2014 ; 66 ; 239-242
- McCamish M., Woollett G. ; The state of art in the development of biosimilars ; *Clinical Pharmacology and therapeutics* ; March 2012 ; 91 (3) ; 405-417
- Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. ; The challenge of biosimilars ; *Annals of oncology* ; 2007 ; 19 ; 411-419
- Nelson A. ; Dhimolea E. ; Reichert J. ; Development trends for human monoclonal antibody therapeutics : *Nature Reviews : Drug Discovery* : 2010 ; Vol 9 ; 767-774
- Nelson P., Reynolds G., Waldrom E., Ward E., ; Demystified ... Monoclonal Antibodies ; *J Clin Pathol : Mol Pathol* ; 2000 Jun;53(3):111-7

- Niederwieser D., Schmitz S ; ; Biosimilar agents in oncology/haematology : from approval to practice ; *European Journal of haematology* ; 2011 ; 86 ; 277-288
- Nick C ; Considerations in the clinical development of biotech medicines ; *Regulatory Rapporteur* ; January 2013 ; 10(1) ; 5-7
- Njue C. ; Statistical consideration for confirmatory clinical trials for similar biotherapeutic products ; *Biologicals* ; 2011 ; 39 ; 266-269
- Paintaud G., Lejarre F., Ternant D., Goupille P., Watier H ; Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure ; *Thérapie* 2009 Janvier-Février; 64 (1):1-7
- Prueksaritanont T., Tang C.; ADME of biologics- What Have We Learned from Small Molecules ? *The AAPS Journal* ; September 2012 ; 14 (3) ;410-419
- Puig L. ; Biosimilars in dermatology : Starting with infliximab ; *Actasdermosifiliogr* ; 2013 ; 104-175
- Roger S. ; Biosimilars : How similar or dissimilar are they ?; *Nephrology* ;2006 ; 11, 341-346 ; 1440-1797
- Roger S., Mikhail A ;Biosimilars : Opportunity or Cause of Concerns ?; *J Phar PharmaceutSci* ; 2007 ; 10(3) ; 405-410
- Rosenberg AS ; Effects of Proteins Aggregates : an immunologic perspective ; *The AAPS Journal* ; 2006; 8 (3) Article 59
- Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P. ; Manufacturing of Biodrugs : Need for Harmonization in Regulatory Standards ; *Biodrugs* ; 2009 ; 23 (41) ; 217-218
- Shankar G, Pendley C, Stein k ; A Risk Based Bioanalytical Strategy for the Assessment of Antibody Immune Responses against Biological Drugs ; *Nature Biotechnology* ; May 2007 ; 25 (5) ; 555-560
- Schellekens H. ;Biosimilarstherapeutics : what do we need to consider ? ; *Nephrology Dialysis Tranplantation* ; 2009 ; 2 (supp 1) ; 27-36
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:457–62
- Schellekens H. ; Follow-on biologics : challenges of the next generation ; *Nephrol Dial Transplaty* ; 2005 ; 20(4) iv31-iv36
- Schellekens H., Factors Influencing the Immunogenicity of Therapeutic Proteins ; *Nephrology Dialysis Transplantation* ; 2005 Jun; 20 Suppl 6:vi3-9.
- Schellekens H., Biosimilars epoetins : how similar are they ? ; *Eur J Hosp Pharm* ;2004 ; 3 ; 8-12
- Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, VensCapell B, Kinsig M. Bioequivalence of HX 575 (recombinant human epoietin alpha) and a comparator epoietin alpha after

- multiple subcutaneous administrations ; *BMC Clinical Pharmacology* ; 2009 ;83 :122-130
- Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, VensCapell B, Kinsig M. Bioequivalence of HX 575 (recombinant human epoietin alpha) and a compartorepoietin alpha after multiple intravenous administrations ; *BMC Clinical Pharmacology* ; 2009 ; 9 :10
- Supersaxo A., Hein W.R. Steffen H. ; Effect of Molecular Weight on the Lymphatic Absorption of Water-Soluble Compounds Following Subcutaneous Administration ; *Pharmaceutical Research* ; 1990 Feb;7(2):167-9.
- Swann PG, Shapiro MA. Regulatory considerations for development of bioanalytical assays for biotechnology products ; *Bioanalysis* ; 2011;3:597–603
- Vugmeyster Y, DeFranco D, Szklut P, Wang Q, Xu X. Biodistribution of [125I]-labeled therapeutic proteins: application in protein drug development beyond oncology. *J PharmSci* ; 2010; 99 1028-1045
- Vugmeyster Y., Xu X., Theil F.P, Khali L., Leach M. ; Pharmacokinetics and toxicology of therapeutics protein : Advance and challenges ; *World Journal of Biological Chemistry* ; 2012 April 26 ; 3(4) : 73-92 ; 1949-8454
- Waller C. ; Bronchud M. ; Mair S. ; Challand R. ; Cmparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgem filgrastim : results from randomized, phase I trial ; *Ann Hematol* ; 2010 ; 89 : 971-978
- Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J ClinPharmacol* 2009; 49: 1012–24.
- Warnke C., Hermanrud C. , Lundkvist M., Fogdell-Hahn A. ; Anti-Drug Antibodies ; *Drugs and Therapy Studies* ; 2012 ; 2 (11) ; 56-63
- Warren J. ; Generics, chemisimilars and biosimilars : is clinical testing fit for purpose ? ; *British Journal of Clinical Pharmacology* ; 2013 Jan;75(1):7-14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04323.
- Weise M. et al. ; Biosimilars : what clinicians should know ; *Blood Journal* ; Deceber 2012 ; 120 (26) ;5111-5116 ; 1528-0020
- Zhao L., Ren T., Wang D. ; Clinical Pharmacology considerations in biologics development ; *ActapharmacologicaSinica* ; September2012 ; 33 ; 1339-1347
- Zhang S, Shi R, Li C, Parivar K, Wang DD. Fixed dosing versus body size-based dosing of therapeutic peptides and proteins in adults. *J ClinPharmacol* 2012; 52: 18–28

Thèse soutenue par Maud REYNIER

Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires

Les biosimilaires présentent autant de nouvelles solutions thérapeutiques que de challenges et d'inconnus. Leur évaluation clinique est délicate et sort de l'approche générique, maintenant maîtrisée et connue. Un fabricant souhaitant réaliser le développement clinique d'un biosimilaire doit comprendre la nécessité d'une approche en plusieurs étapes, telle que recommandée par l'EMA, et les enjeux de chacune d'elles afin de caractériser au mieux le biomédicament.

Au travers de la revue bibliographique réalisée dans ce manuscrit, il a été décrit les étapes et les pistes de réflexions à suivre pour garantir une approche optimale lors du développement d'un biosimilaire.

Cette approche biosimilaire semble, cependant, complexe au vu de l'état actuel des connaissances et des recommandations en perpétuelle évolution. Le peu de consensus international sur la quantité de données cliniques demandée pour leurs mises sur le marché ne favorise pas une vision claire du développement clinique nécessaire.

Néanmoins, l'Europe par son activité précoce dans le domaine réglementaire des biosimilaires et ses différentes expériences s'impose comme leader. L'Europe a su et sait faire évoluer le concept de biosimilaire et les réglementations : il semble donc judicieux d'appliquer cette réglementation et de suivre son évolution.

Malgré tout, les débuts de cette nouvelle approche, avec ses opposants, les différents entre pays n'est pas sans rappeler les prémices de l'approche générique. Ainsi, avec l'évolution des techniques et des connaissances, les questions de l'interchangeabilité, voir de la substitution seront peut être posées pour les biosimilaires. Les professionnels de santé, et particulièrement les pharmaciens, auront alors un rôle important à jouer pour épauler les prescripteurs et poursuivre l'information et l'éducation des patients à cette nouvelle classe.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 26-09-2014

Le Doyen,
Pr Christophe RIBUOT



Le Président de la thèse,
Pr Jean-Luc LENORMAND



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires

Specific aspect of biosimilar's clinical trial

Mot-clé : Biosimilaire, Biomédicament, Essais Clinique, Recommandations, Comparabilité, Pharmacocinétique/Pharmacodynamie, Efficacité

Key Word: Biosimilars, Biologics products, Clinical Trial, Guideline, Comparability Pharmacokinetic/Pharmacodynamic, Efficacy

Résumé :

Les biomédicaments représentent une avancée thérapeutique majeure et permettent la prise en charge de maladies graves ou rares, pour lesquelles aucun traitement n'existait. Avec l'expiration récente des brevets des premiers biomédicaments, de nombreuses 'copies' de ces biomédicaments ont fait leurs apparitions. Du fait de leurs particularités et de leurs différences comparées aux médicaments chimiques traditionnelles, l'approche générique standard n'est pas applicable au développement de ces copies appelées des « biosimilaires ».

Au travers de la revue des recommandations internationales et des essais cliniques réalisés pour la mise sur le marché de biosimilaire, ce travail extrait un ensemble de huit lignes directrices pour guider un fabricant dans la mise en place d'un plan de développement clinique pour un biosimilaire.

Summary :

Biologic products represent a major therapeutic advance and enable solutions to be found for rare or serious diseases for which no treatment exists.

With the recent expiry of patents for the original biologic products, many copies of these medicines are appearing on the market.

Due to their specific features and differences compared to traditional medicines, the standard « generic » approach is not applicable for the development of these copies called « biosimilars ».

Through the review of international recommendations and literature on the clinical trials already performed for biosimilars, this paper extracts a set of eight guidelines to assist a manufacturer in the establishment of a clinical development plan for a biosimilar.