

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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**LES ENJEUX DES BIOSIMILAIRES, DU MODELE ECONOMIQUE A
LA VALORISATION**

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

DUFFAUD Maxime

Né le 05 août 1987 à Annecy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 19 juin 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Dr. Michel SEVE, Professeur des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse :

Dr. Arsia AMIR ASLANI, Professeur Associé à Grenoble Ecole de Management

Membres :

Dr. Walid RACHIDI, Maître de Conférences des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Dr. Pierrick BEDOUCH, Maître de Conférences des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**LES ENJEUX DES BIOSIMILAIRES, DU MODELE ECONOMIQUE A
LA VALORISATION**

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

DUFFAUD Maxime

Né le 05 août 1987 à Annecy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 19 juin 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Dr. Michel SEVE, Professeur des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse :

Dr. Arsia AMIR ASLANI, Professeur Associé à Grenoble Ecole de Management

Membres :

Dr. Walid RACHIDI, Maître de Conférences des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Dr. Pierrick BEDOUCH, Maître de Conférences des Universités à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

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.

PROFESSEURS DE L'UFR DE PHARMACIE

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER. Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUC	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.LB - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

**D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et
Médicaments associés »**

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogénèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse 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
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement et la réussite de ces six années d'études et à l'élaboration de cette thèse.

Tout d'abord, à **Mr Michel SEVE**, Président du jury, en me faisant l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité.

A messieurs **Walid RACHIDI** et **Pierrick BEDOUCH**, pour leur participation à ce jury de thèse. Merci pour votre implication et du temps que vous m'avez accordé.

Tout particulièrement à mon directeur de thèse, **Mr Arsia AMIR ASLANI** pour son précieux soutien dans la rédaction de ce travail. Merci à vous pour la bonne humeur, le soutien et la motivation que vous avez réussi à me communiquer durant toute cette année de mastère à Grenoble Ecole de Management. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de mon profond respect.

Enfin j'aimerais remercier toutes les personnes qui m'ont accueilli et encadré durant mon stage de fin d'études au sein des laboratoires Pierre Fabre. Je remercie notamment messieurs **Michel BOY**, **Pascal FONS** et **Julien TEILLAC** pour m'avoir fait découvrir le monde de l'entreprise, en particulier celui de l'industrie pharmaceutique.

Je tiens à dédier cette thèse :

À toute ma famille, qui m'a suivi tout au long de ma vie et qui m'a donné les moyens de réussir. Je vous remercie de tout le bonheur que vous m'apportez tous les jours.

En particulier à mes parents, **Catherine DUFFAUD** et **Patrick DUFFAUD** qui ont toujours cru en moi et qui m'ont soutenu dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de m'avoir transmis vos valeurs. Merci pour votre bonne humeur, restez comme vous êtes ! A mon tour maintenant de prendre soin de vous !

Je remercie ma sœur, **Roxane DUFFAUD**, mon beau frère **Vincent RAMOS** ainsi que mon petit frère **Matthias DUFFAUD** alias le Ramier. Ca y est, maintenant vous allez pouvoir officiellement me répéter cette sublime phrase : « A t'y sais toi sacré pharmacien !!!! »

Une pensée toute particulière pour ma grand mère, **Danielle VEYSSIERE**, seule mamie que je connaisse qui a réussi à finir tous les Tomb Rider® sur PlayStation®. Merci de ton soutien, ta gentillesse, et merci de m'avoir offert cette enfance de rêve passée à vos côtés tous les étés sur le voilier à Port Camargue ! Je n'oublierai jamais !

Merci à ma grand mère, **Christiane DUFFAUD** pour sa merveilleuse salade de patates. C'est juste une tuerie ! Attention, maintenant que je suis pharmacien, je vais venir remédier à ton automédication incessante !

Une énorme pensée pour mes grands pères, **André DUFFAUD** et **Jacques VEYSSIERE** qui auraient été très fiers de moi.

Je pense aussi à mon oncle, **Didier VEYSSIERE**, qui nous a quitté trop tôt... Merci pour tes parties de pêche !!

Merci à mon cousin, **Jordan VEYSSIERE**. Même si tu n'as pas fait la fac, tu étais quand même là, à toutes les soirées pharmas !! Merci de m'avoir si gentiment prêté ton appart pour que je puisse réviser le concours et contribuer à ma réussite !

Enfin, je te tiens à te remercier toi, **Julie**. On s'est rencontré un 17 Mai 2014, jour de demi-finale du Top 14 à Castres. Depuis, on ne se quitte plus ! Tu es mon rayon de soleil quotidien, ma bouffée d'oxygène, celle qui réussit toujours à me remonter le moral dans mes moments de doute. Merci du bonheur et de l'amour que tu m'apportes tous les jours. Je t'aime

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
ABREVIATIONS.....	12
GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION.....	16
PARTIE 1 : GENERALITES ET DEFINITIONS	18
1 DEFINITIONS	18
1.1 <i>Médicament</i>	18
1.2 <i>Médicament générique</i>	19
1.3 <i>Médicament biologique</i>	20
1.4 <i>Médicament biosimilaire</i>	21
2 LES MEDICAMENTS ISSUS DE LA BIOTECHNOLOGIE	21
3 LES GRANDES CLASSES DE MEDICAMENTS PROTEIQUES [7]	23
3.1 <i>Les hormones peptidiques</i>	23
3.2 <i>Les interférons</i>	24
3.3 <i>Les interleukines</i>	24
3.4 <i>Le CSF ou « Colony Stimulating Factor »</i>	25
3.5 <i>L'EPO : blockbuster</i>	26
3.6 <i>L'activateur tissulaire du plasminogène</i>	26
3.7 <i>Les facteurs de coagulation (8 et 9)</i>	26
3.8 <i>Les récepteurs solubles</i>	27
3.9 <i>Les anticorps monoclonaux</i>	27
3.10 <i>Les vaccins</i>	30
4 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'UTILISATION DES BIOMEDICAMENTS	32
4.1 <i>Avantages</i>	32
4.2 <i>Inconvénients</i>	32
5 PROCEDE DE FABRICATION DES BIOMEDICAMENTS [14][15]	32
6 CONCEPT DE BIOSIMILARITE	35
7 PRODUCTION ET DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES	37
8 HETEROGENEITE D'EXPRESSION [17]	40
PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX.....	47
1 MARCHE MONDIAL	47
2 MARCHE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	48
3 MARCHE DES BIOSIMILAIRES	52
PARTIE 3 : MODELE ECONOMIQUE.....	56
1 TERMINOLOGIE ET DEFINITIONS	56
2 ETATS UNIS	57
3 EUROPE [30]	58

4	EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES [6]	61
5	SUIVI DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES ET MANAGEMENT DU RISQUE EN EUROPE	62
6	MOTIVATIONS ET FREINS	64
6.1	<i>Motivations</i>	65
6.2	<i>Freins</i>	72
7	MODELE ECONOMIQUE A MOINDRE DEGRE DE RISQUE	79
8	ACTEURS DES BIOSIMILAIRES ET LEURS STRATEGIES	81
9	SEGMENTATION DES ACTEURS DANS LE MARCHE DES BIOSIMILAIRES	82
9.1	<i>Les Big Pharmas</i>	82
9.2	<i>Les entreprises Biotechs</i>	83
9.3	<i>Entreprises génériques des pays développés</i>	83
9.4	<i>Entreprises génériques des marchés émergents</i>	84
9.5	<i>Groupes technologiques et électroniques</i>	84
9.6	<i>Prestataires de services</i>	85
10	TYPES DE COLLABORATIONS	85
11	STRATEGIES D'ENTREE DANS LE MARCHE DES BIOSIMILAIRES [37]	86
12	INTERCHANGEABILITE ET SUBSTITUTION	89
12.1	<i>Etats Unis [41]</i>	89
12.2	<i>Europe [42]</i>	90
13	QUELLE SOLUTION POUR LA FRANCE ? [43]	91
	PARTIE 4 : VALORISATION D'UN PRODUIT « BIOSIMILAIRE »	93
	CONCLUSION	99
	BIBLIOGRAPHIE	101
	ANNEXES	105
1	ANNEXE 1 : ARTICLE VALORISATION D'UN PRODUIT « BIOSIMILAIRE »	105
2	ANNEXE 2 : TOP 10 DES MEDICAMENTS LES PLUS VENDUS EN 2013	108
3	ANNEXE 3 : PRINCIPALES CLASSES DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	109

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : DIFFERENCES ENTRE MEDICAMENTS CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES CONCERNANT LEUR REPRODUCTIBILITE [6]	22
FIGURE 2 : PROCESSUS DE FABRICATION DES BIOMEDICAMENTS [14]	34
FIGURE 3 : DONNEES REQUISES POUR L'EVALUATION D'UN PRODUIT GENERIQUE ET D'UN PRODUIT BIOSIMILAIRE, CMC : CHEMISTRY, MANUFACTURING, CONTROL [6]	38
FIGURE 4 : LES SOURCES DE DIFFERENCES DANS LE PROCESSUS DE PRODUCTION DES BIOLOGIQUES VERSUS GENERIQUES [5]	39
FIGURE 5 : DIAGRAMME MONTRANT L'EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE PRCA AVANT ET APRES LE CHANGEMENT DE STABILISANT [17]	42
FIGURE 6 : PROFILS HPLC COMPARANT UNE EPREX(® (POLYSORBATE 80) FERMEE PAR DES BOUCHONS CAOUTCHOUC NON RECOUVERTS (COURBE ROUGE) AVEC UNE EPREX(® (POLYSORBATE 80) FERMEE PAR DES BOUCHONS EN CAOUTCHOUC NON REVETUS (COURBE BLEUE) [18]	45
FIGURE 7 : MARCHE PHARMACEUTIQUE MONDIAL PAR ZONE GEOGRAPHIQUE EN 2013 [19]	47
FIGURE 8 : LES PRINCIPAUX MARCHES PHARMACEUTIQUES DANS LE MONDE EN 2003 ET 2013 [19]	48
FIGURE 9 : LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2013 [19]	49
FIGURE 10 : CROISSANCE GLOBALE DU MARCHE DES BIOLOGIQUES [21]	50
FIGURE 11 : PRINCIPALES CLASSES THERAPEUTIQUES DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES [22]	51
FIGURE 12 : PRINCIPALES AIRES THERAPEUTIQUES DES BIOMEDICAMENTS [22]	52
FIGURE 13 : PREVISIONS DE MARCHE DES BIOLOGIQUES, BIOSIMILAIRES ET BIOLOGIQUES NON ORIGINAUX [20]	53
FIGURE 14 : PRINCIPE D'EXTRAPOLATION DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES POUR LE TEVAGRASTIM® [31]	62
FIGURE 15 : COMPOSITION DES PLANS DE GESTION DE RISQUE (PGR) [35]	64
FIGURE 16 : PRINCIPAUX BIOBLOCKBUSTERS (CHIFFRES D'AFFAIRES ET DATES D'EXPIRATION) [20]	66
FIGURE 17 : TAUX DE RENTABILITE INTERNE (TRI) BIOSIMILAIRES VERSUS INDUSTRIES DE REFERENCE [25]	67
FIGURE 18 : ECONOMIES REALISEES AUX US AVEC LES GENERIQUES DE 2002 A 2011 [39]	70
FIGURE 19 : ECONOMIES PREVUES AVEC L'UTILISATION DES BIOSIMILAIRES AUX ETATS-UNIS	72
FIGURE 20 : RISQUES ET VITESSE D'ADOPTION DES BIOSIMILAIRES [37]	79
FIGURE 21 : PARTS DE MARCHE DANS LES MARCHES HAUTEMENT REGLEMENTES [35]	81
FIGURE 22 : EXEMPLE DE FLUX FINANCIERS POUR UN PROJET BIOPHARMACEUTIQUE ACTUALISES PAR RNPV (LE COUT D'INVESTISSEMENT, LA DUREE ET LA PROBABILITE DE SUCCES D'UNE PHASE A L'AUTRE EST FONCTION DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE) [44]	96
FIGURE 23 : EXEMPLE DE FLUX FINANCIERS POUR UN PROJET BIOSIMILAIRE ACTUALISES PAR RNPV (LE COUT D'INVESTISSEMENT, LA DUREE ET LA PROBABILITE DE SUCCES D'UNE PHASE A L'AUTRE EST FONCTION DE CHAQUE CLASSE THERAPEUTIQUE) [44]	97

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LE BIOSIMILAIRE ET LE GENERIQUE [5]	37
TABLEAU 2 : PRINCIPAUX STABILISANTS UTILISES DANS LES EPO COMMERCIALISEES [17]	42
TABLEAU 3: BIOSIMILAIRES AUTORISES EN FRANCE (LES BIOSIMILAIRES ; ENJEUX ET OPPORTUNITES) [23]	54
TABLEAU 4 : ELEMENTS DE COMPETITION ENTRE LE GENERIQUE ET LE BIOSIMILAIRE [37]	77
TABLEAU 5 : ALLIANCES GENERIQUES – CMO [36]	86
TABLEAU 6 : ALLIANCES PHARMAS-BIOTECHS [36]	86
TABLEAU 7 : ALLIANCES PHARMAS – CRO [36]	86
TABLEAU 8 : ALLIANCES NOUVEAUX ENTRANTS – CMO [36]	86

ABBREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AUC : Area Under the Curve = Aire sous la courbe (Biodisponibilité)

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human use : Comité des produits à usage humain

CMO : Contract Manufacturing Organization

CRO : Contract Research Organization

DCF : Discounted Cash Flow

DCI : Dénomination Commune Internationale

EEE : Espace Economique Européen

EMA : European Medicines Agency : Agence Européenne pour le Médicament

EPO : Erythropoïétine

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor : Facteur stimulant la croissance granulocytaire

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HSA : Human Serum Albumine : Albumine de Sérum Humain

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRR : Internal Rate of Return : Taux de rentabilité interne

IV : IntraVeineuse

JV : Joint Venture

KOL : Key Opinion Leader : Leader d'opinion

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

mAb : Monoclonal Antibody : Anticorps Monoclonal

Mds : Milliards

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PEG : PolyEthylène Glycol

PGR : Plan de Gestion de Risques

PLM : Product Lifecycle Management : Management du cycle de vie des produits

PRCA : Pure Red Cell Aplasia : Erythroblastopénie

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

R&D : Recherche et Développement

rNPV : risk-adjusted Net Present Value

SC : Sous-Cutanée

US : United States : Etats Unis

US\$: Dollars Américains

VPH : HPV : Virus du Papillome Humain

GLOSSAIRE

Biobetter : Le terme biobetter ou bio-supérieur fait référence à une protéine recombinante appartenant à la même classe que le médicament biologique de référence mais n'étant pas identique. Ce sont des versions améliorées (ou secondes générations) des médicaments d'origine présentant moins de risques commerciaux que le développement de nouveaux médicaments biologiques innovants.

Biosimilaires : Médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire

Blockbuster : Médicament dont le pic de chiffre d'affaires annuel prévisionnel au cours de sa durée de vie doit dépasser le Milliard de dollars. Il correspond à un médicament très innovant dans une pathologie peu fréquente ou bien marginalement innovant dans une classe thérapeutique majeure. Il est encore dénommé médicament vedette.

Business Model : Dans le monde des entreprises, un business model est un document synthétique qui décrit la situation économique d'une société. Il apporte des précisions sur le positionnement de l'entreprise, sur ses activités, sur les moyens mis en oeuvre et sur les ressources dont elle dispose pour atteindre ses objectifs.

Le business model décrit également les principes de fonctionnement ainsi que les règles d'organisation d'une entreprise. L'utilité du business model est double. Il permet d'identifier les intentions et les objectifs d'une entreprise et de décrire sa stratégie et les mesures mises en place pour parvenir à atteindre ses buts. Il sert également à positionner une entreprise dans le cadre de la situation concurrentielle actuelle et future.

Immunogénicité : C'est la capacité d'une molécule à induire une réaction immunitaire. L'immunogénicité est donc la capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique. Plus la réponse sera forte et induite facilement, plus l'antigène sera qualifié d'immunogène.

Joint Venture : Il s'agit d'une co-entreprise créée par deux entreprises ou plus et détenue à part égale par ces dernières. Deux entreprises créent une entité commune dans le but de : créer des synergies entre les deux entreprises, partager les compétences et les technologies, ou diversifier leur activité.

Principe d'extrapolation : Les biomédicaments sont le plus souvent utilisés dans plus d'une indication thérapeutique. L'extrapolation de données d'efficacité et de sécurité clinique à d'autres indications du médicament de référence, qui ne sont pas spécifiquement étudiées pendant le développement clinique du biosimilaire est possible, sur la base d'une preuve globale de comparabilité fournie par les études de comparabilité physico-chimique, biologique et clinique avec le produit de référence et avec une justification scientifique adéquate. Ces indications sont accordées par l'EMA.

Procédure centralisée : Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit. La procédure centralisée aboutit à une seule autorisation, valable pour l'ensemble des états de la communauté européenne. Elle repose sur l'évaluation scientifique d'un dossier unique par des experts nationaux et coordonnée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'autorisation est octroyée par la Commission Européenne.

Product Lifecycle Management : Outil stratégique permettant aux entreprises d'accompagner un produit tout au long de son cycle de vie afin d'optimiser son exploitation dans un environnement en constant changement.

Risk-Adjusted Net Present Value (rNPV) : Méthode utilisée par les professionnels pour évaluer un projet R&D en cours de développement. Elle consiste à évaluer les revenus futurs avec précision, selon le plan d'exploitation déterminé, en tenant compte de la pérennité économique du projet.

Taux de rentabilité interne : Le taux de rentabilité interne (TRI) est un indicateur important qui permet de mesurer la pertinence d'un projet. Son principe est simple: il prend en compte tous les flux (achats, ventes, revenus, frais, fiscalité...), et ramène tout sur un rendement annuel. Cela permet ainsi de comparer des projets qui au départ n'ont pas grand-chose en commun. C'est un indicateur qui est donc avant tout financier, une aide à la décision avant tout investissement.

INTRODUCTION

Avec une R&D de moins en moins productive, et la chute de brevets de plus en plus importante, l'industrie pharmaceutique fait face depuis quelques années à un réel défi : maximiser la rentabilité des portefeuilles de produits, afin d'assurer et maintenir une certaine rentabilité et accéder à des produits innovants via des partenariats, et notamment avec des entreprises biotechnologiques. Dans le contexte actuel, la mise en place de stratégies de management du cycle de vie des produits (*Product Lifecycle Management*, PLM) ou de stratégies de fusions/acquisitions, de produits ou de licences, semble être une priorité stratégique pour un grand nombre de compagnies pharmaceutiques.

Depuis trois décennies, l'industrie biotechnologique évolue plus que jamais et a réussi à bouleverser, jusqu'à le remettre en cause, le modèle de découverte des médicaments grâce à un éventail d'expertises et d'outils novateurs. Des entreprises ont particulièrement tiré leur épingle du jeu, comme Biogen Idec qui commercialise des produits d'immunothérapie ou encore la compagnie californienne Amylin dont les développements contre le diabète (Byetta®) ont incité le géant Bristol-Myers Squibb à l'acquérir [1]. L'industrie biotechnologique s'est illustrée avec des résultats commerciaux probants et très prometteurs. Ce secteur a gagné du terrain de façon très significative parmi le marché total de l'industrie pharmaceutique. En effet, il représentait plus de 100 milliards (Mds) de dollars (US\$) de ventes à travers le monde en 2013 et sera estimé à plus de 250 Mds US\$ en 2020. En 2013, cinq des dix produits les plus vendus dans le monde étaient issus des biotechnologies. En Europe, nous retrouvons huit produits biotechnologiques dans le Top10. (*Annexe 2*)

Cependant, à l'instar de ce qu'a connu l'industrie pharmaceutique classique avec la chute des brevets de ses gros *blockbusters*, l'industrie biotechnologique fait aujourd'hui face aux mêmes problèmes, à savoir une baisse de productivité de sa R&D et une chute des brevets de ses médicaments phares, les *biobluckbusters*. Environ 40% des ventes totales de biologiques, représentant seulement douze produits, vont faire face à une chute des brevets d'ici les cinq prochaines années [2].

Dans un contexte de vieillissement de la population, notamment dans les pays émergents, de ruptures de stocks incessantes et de pressions exercées sur les coûts de la part des gouvernements et des organismes payeurs, l'industrie des biotechnologies arrive à un tournant

de son évolution et doit notamment remanier son *business model* pour une pérennisation de son activité. De plus, avec seulement 63 produits issus des biotechnologies approuvés par la Food & Drug Administration (FDA) sur la période entre janvier 2006 et décembre 2007, contre 84 échecs cliniques de phase III, ce secteur reste un des plus risqués actuellement pour l'investissement. En France, où il existe une tolérance zéro pour l'échec, le secteur des biotechnologies peine à croître comme aux Etats-Unis, notamment par le manque de fonds levés par les entreprises, lié à la réticence des investisseurs. Des méthodes de valorisation des projets, basées sur la *risk-Adjusted Net Present Value* (rNPV), permettent maintenant aux investisseurs d'évaluer une entreprise ainsi que ses projets en cours afin d'en estimer le potentiel financier. L'arrivée sur le marché des biosimilaires depuis quelques années a complètement changé la donne et semble être la meilleure stratégie pour les entreprises afin de converger avec toutes ces exigences.

PARTIE 1 : GENERALITES ET DEFINITIONS

Avant de commencer cette analyse et notamment évaluer les enjeux des biosimilaires dans un futur proche, il est nécessaire de rappeler quelques définitions afin de pouvoir mieux comprendre et appréhender le sujet. Trop souvent, l'analogie est faite entre le médicament biosimilaire et le médicament générique, ce qui en réalité est une erreur car comme son nom l'indique, le biosimilaire est similaire au médicament biologique de référence mais non identique. C'est pourquoi il est dans un premier temps primordial de définir les termes « médicament », « générique », « médicament biologique » et « biosimilaire ». Nous ferons quelques rappels sur les médicaments issus des biotechnologies en rappelant brièvement leur procédé de production puis nous verrons les différentes classes thérapeutiques existantes à ce jour. Nous analyserons ensuite plus en détail le secteur de la biotechnologie ainsi que les différences existant entre les médicaments biosimilaires et ceux issus de la synthèse chimique classique. La deuxième partie de cette thèse sera portée sur le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires afin d'étudier les tendances actuelles et donc émettre des hypothèses sur l'avenir. Sera détaillé en troisième partie le modèle économique des biosimilaires ainsi que les enjeux de ceux-ci au regard du contexte actuel. Enfin, nous terminerons cette analyse sur comment valoriser un projet pharmaceutique et en particulier celui d'un projet de médicament biosimilaire.

1 Définitions

1.1 Médicament

Le médicament n'est pas un bien de consommation ordinaire. En France, ainsi que dans les autres états membres de l'Union Européenne sa définition est stricte.

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Pour exister en tant que forme pharmaceutique, un médicament doit être constitué de deux types de substances :

- Le principe actif (PA), substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- Des excipients, substances aussi d'origine chimique ou naturelle mais ne présentant aucune action préventive ou curative. Les excipients permettent de formuler le médicament et de faciliter leur utilisation [3].

1.2 Médicament générique

Selon le Code de la Santé Publique (CSP) (Article L5121-1, alinéa 5a), un médicament générique se définit par rapport à une spécialité de référence (ou princeps), comme étant un médicament ayant : « ***la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.*** »

Les **études de bioéquivalence** consistant à comparer la concentration du principe actif du médicament dans le sang, après absorption du générique et du princeps. Les **études de biodisponibilité** permettent quant à elles de calculer la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme du générique en les comparant avec celles du princeps [4].

 Similitudes entre le princeps et son générique :

- La composition qualitative et quantitative en principe(s) actifs
- La forme pharmaceutique
- La biodisponibilité
- Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit
- Les procédures d'obtention d'AMM
- Les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité
- Les règles de prescription et de délivrance
- La DCI
- Le taux de remboursement par la sécurité sociale

- Les obligations des fabricants et exploitants de médicaments (y compris en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information)
- Le circuit de notification des effets indésirables
- Le suivi des médicaments par l'ANSM :
 - les inspections réalisées chez les fabricants de substances actives et chez les fabricants de médicaments pour contrôler la qualité des produits et vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication ;
 - les inspections des activités de pharmacovigilance ;
 - le contrôle des produits finis ;
 - Le contrôle de la publicité.

 Différences entre le princeps et son générique :

- Le prix (plus bas de 60 à 70% dû à des coûts et temps de R&D considérablement réduits)
- Le nom de marque
- La présentation (emballage, couleur, forme, goût)
- Le nom du laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament
- Les excipients (substances sans activité pharmacologique jouant un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité : couleur, goût, etc.) ;
- Les essais de bioéquivalence, spécifiques aux médicaments génériques

1.3 Médicament biologique

Selon le CSP, on entend par 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 (Article L5121-1), [4]

1.4 Médicament biosimilaire

Il est important de définir le terme biosimilaire à sa juste valeur car il est trop souvent défini comme générique du médicament biologique de référence, ce qui stricto sensu n'est pas le cas.

Définition communautaire du biosimilaire (Directive 2004/27 art 10(4)) :

Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou les différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis.

En France, le Code de la Santé Publique (CSP) définit un médicament biosimilaire comme un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire (article L5121-1-15) [4].

2 Les médicaments issus de la biotechnologie

La biotechnologie médicale a vu le jour fin des années 1970 début des années 1980, avec le développement de la première insuline recombinante via une bactérie, *Escherichia coli* (*E. coli*) en 1978 et sa première commercialisation aux US en 1982. Les biomédicaments, produits très innovants, ont été développés par l'industrie pharmaceutique dans le but de donner de l'espoir à des patients atteints de pathologies très graves et n'ayant pas de traitements efficaces via les thérapies classiques. Ils peuvent aussi permettre de renouveler fondamentalement l'approche de la prise en charge de certaines pathologies et donc de répondre à des besoins non satisfaits. L'essor des biotechnologies durant ces dernières

décennies a de plus permis de développer de nouveaux outils permettant de mieux cibler, diagnostiquer, caractériser, prévenir ou traiter de plus en plus de pathologies [5].

De nos jours, ils constituent un axe de développement majeur pour l'industrie. Actuellement en Europe, plus d'un médicament sur deux ayant reçu une AMM est issu de la biotechnologie.

Les biomédicaments étant des molécules très complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale ainsi que leur nature chimique, il est par conséquent impossible de les produire via la chimie de synthèse. La voie de la chimie biologique est donc requise. Alors que par la voie de la synthèse chimique classique nous obtenons des populations moléculaires homogènes et reproductibles du même principe actif, via un système de production biologique, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes qui est obtenue, compte tenu de la complexité des processus biologiques.

De part leurs profils très hétérogènes à l'issue de la production, les médicaments biologiques font l'objet d'analyses physico-chimiques et biologiques très poussées afin d'évaluer et vérifier que le profil de pureté réponde aux normes de qualité et sécurité prédéfinies. Ces méthodes analytiques ont leur puissance comme leur limite. C'est pourquoi il est nécessaire de combiner une multitude d'essais physico-chimiques et biologiques afin de mieux appréhender l'intégrité de la structure tridimensionnelle de la molécule d'intérêt. Il s'agit de garantir *in fine*, une activité thérapeutique et un profil de tolérance identiques à chaque utilisation [6].

Cependant, malgré la réalisation de l'ensemble de ces analyses très complexes, il reste impossible de garantir que le profil de la molécule ait pu être totalement vérifié (à la différence des médicaments chimiques). **C'est pourquoi une attention toute particulière est portée au procédé de production.**

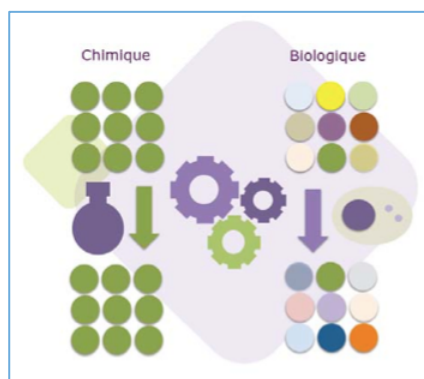


Figure 1 : Différences entre médicaments chimiques et biologiques concernant leur reproductibilité [6]

Enfin, sur le plan de l'efficacité clinique et de la tolérance, il est nécessaire de rappeler que les molécules d'origine biologique doivent conserver tout au long du procédé de production, leur propriétés biologiques afin de pouvoir exercer leur activité dans l'organisme et ne pas induire des réactions immunogènes liées à la présence d'impuretés ou de produits de dégradation. En effet, le moindre changement dans le processus de fabrication du médicament peut induire des conséquences majeures quant au profil immunologique du médicament et engendrer des effets indésirables conséquents pour les patients.

Les protéines recombinantes tels certains facteurs de croissance, érythropoïétines, facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), gonadotrophines, hormones de croissance, interférons, interleukines et anticorps monoclonaux font partie des plus importants médicaments issus de la biotechnologie commercialisés durant les dernières décennies.

Le marché de ces produits biologiques évolue selon une dynamique très importante. Actuellement, plus d'un tiers des produits innovants en développement seraient issus de la biotechnologie. Ce procédé de production est très sensible car il fait appel aux systèmes biologiques vivants, qui présentent des sources de variabilité significatives à prendre en compte dans le contrôle qualité final des lots de production.

Bien que la plupart des médicaments biotechnologiques soient encore protégés par leur brevet, pas moins d'une douzaine de produits de référence verront leurs brevets ou certificats de protection de données tomber dans le domaine public d'ici 2020. Cela représenterait un marché européen potentiel de plus de 20 milliards d'euros pour les médicaments biosimilaires à ces produits de référence [6].

3 Les grandes classes de médicaments protéiques [7]

3.1 Les hormones peptidiques

Les hormones peptidiques sont des peptides naturellement synthétisés chez l'Homme. Elle sont sécrétées dans le sang et ont des fonctions endocrines. Dans certaines pathologies telles le diabète ou le déficit de croissance chez l'enfant, ces hormones sont sécrétées en quantité insuffisante voire nulle. Au départ, ces hormones de substitution étaient produites par extraction. On retrouve notamment l'insuline et l'hormone de croissance.

3.2 Les interférons

Les interférons sont une famille de protéines (cytokines) d'origine naturelle fabriqués et sécrétés par les lymphocytes (un type de globule blanc qui a pour fonction de combattre les virus, les bactéries, les substances étrangères ou les cellules anormales, y compris les cellules cancéreuses). Trois classes d'interférons ont été identifiées:

- Alpha, type le plus employé pour traiter le cancer
- Bêta
- Gamma.

L'interféron peut améliorer la façon dont le système immunitaire agit contre les cellules cancéreuses [8]. On croit que certains interférons stimulent les cellules tueuses naturelles, les lymphocytes T et les macrophages et qu'ils renforcent la réaction du système immunitaire contre le cancer.

Chaque classe a de nombreux effets, bien que ceux-ci se chevauchent. Commercialement disponibles, les interférons sont des interférons humains fabriqués via la technologie de l'ADN recombinant. Le mécanisme d'action de ce médicament est complexe et n'est pas bien compris [9]. Les interférons modulent la réponse du système immunitaire à des virus, des bactéries, cancer et d'autres substances étrangères qui envahissent le corps. Ces thérapies ne tuent pas directement les cellules cancéreuses ou virales; l'interféron peut agir en ralentissant leur croissance ou en les aidant à se développer en cellules qui ont plus l'apparence et le comportement des cellules normales.

Maladies concernées : Hépatite C, sclérose en plaques, sarcome de Kaposi, etc...

Médicament : Peginterferon alfa-2a (Pegasys®)

3.3 Les interleukines

Les interleukines sont un groupe de substances semblables aux hormones et sont produites par les globules blancs. Les interleukines tout comme les interférons sont un type de cytokine. Elles agissent comme des messagers pour réguler et stimuler le système immunitaire. On emploie l'interleukine pour traiter certains cancers.

3.3.1 Types d'Interleukines

Les chercheurs ont identifié plus d'une douzaine d'interleukines jusqu'à ce jour. Cependant, seul l'emploi de l'interleukine-2 (Aldesleukin, Proleukin®) a été approuvé dans le traitement du cancer. Les autres types n'ont pas encore démontré leur efficacité à combattre cette maladie.

3.3.2 Emploi dans le traitement du cancer

L'interleukine-2 stimule la croissance et l'activité de certaines cellules immunitaires qui reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses (comme les lymphocytes et les lymphocytes T tueurs).

On peut employer l'interleukine-2 pour traiter :

- un cancer du rein au stade avancé (carcinome à cellules rénales)
- un mélanome au stade avancé

On peut administrer l'interleukine-2 seul ou en association avec des agents chimio thérapeutiques ou biologiques.

Autres types d'IL-2 : Ciclosporine (Néoral®) et Tacrolimus (Prograf®)

3.4 Le CSF ou « Colony Stimulating Factor »

Le facteur stimulant le développement des cellules souches hématopoïétiques est une substance produite en toute sécurité par la biotechnologie contemporaine et permet notamment le succès des « greffes de moelle », bien connues dans le traitement des leucémies et chimiothérapies. En effet, comme le CSF n'agit pas directement sur les cellules cancéreuses, ces thérapies sont plutôt utilisées pour atténuer les effets secondaires des traitements. Les facteurs stimulant les colonies incitent la moelle osseuse à accroître sa production de cellules sanguines, ce qui permet de réduire le risque d'infection, d'anémie et de saignements causés par un nombre peu élevé de cellules sanguines.

Il arrive parfois que l'on doive stopper une chimiothérapie ou réduire la dose administrée lorsque le nombre de cellules sanguines est peu élevé. Les CSF permettent aux personnes traitées de continuer de recevoir une dose complète de traitement. Dans certains cas, un

traitement à base de CSF permet d'administrer de plus fortes doses de chimiothérapie ou de radiothérapie.

Maladies concernées : Autogreffe de moelle osseuse, diminution des globules blancs post chimiothérapies, etc...

Médicament : Filgrastim (Neupogen®)

3.5 L'EPO : blockbuster

De même que les interférons et les interleukines, l'érythropoïétine est présente en très petite quantité dans l'organisme, elle joue pourtant un rôle essentiel en contrôlant la production de globules rouges... L'EPO joue un rôle primordial dans des pathologies ou des traitements lourds qui génèrent de très violentes anémies.

Maladies concernées : essentiellement anémies sévères induites par des chimiothérapies, associées à l'insuffisance rénale chronique, etc...

Médicament : Erythropoïétine (Eprex®)

3.6 L'activateur tissulaire du plasminogène

Ce sont des médicaments thrombolytiques, ils dissolvent la fibrine en cause dans les caillots sanguins.

Maladies concernées : Infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire aigüe

3.7 Les facteurs de coagulation (8 et 9)

Maladie concernée : Hémophilie

3.8 Les récepteurs solubles

Un récepteur soluble est une protéine issue du récepteur cellulaire et qui permet de fixer, de piéger le ligand activateur. Son action est déterminante dans de nombreux mécanismes physiologiques et/ou pathologiques. Aussi interviennent-ils en action thérapeutique sur des pathologies très variées, selon la substance qu'ils sont capables de « fixer » : des maladies auto-immunes pour les plus récents, ou le traitement des rejets de greffe...

Maladies concernées : Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sarcoïdose, rejet de transplantation rénale, etc...

Médicament : Etanercept (Enbrel ®)

3.9 Les anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des protéines fabriquées par le système de défense de l'organisme (système immunitaire). Leur rôle est de repérer et de neutraliser certaines substances étrangères comme les virus ou les bactéries. Pour les neutraliser, l'anticorps se fixe sur la substance étrangère (antigène) qui est ensuite éliminée ou évacuée par le système immunitaire. Les anticorps sont très spécialisés : ils ne peuvent se fixer que sur un type d'antigène.

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits en laboratoire, à partir d'un clone d'une cellule mère (d'où le terme monoclonal). Grâce à la recherche médicale, des anticorps monoclonaux « anti-cancer » ont pu être fabriqués. Ces anticorps ont la capacité de repérer et de bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses [10].

Les anticorps monoclonaux sont des substances qui peuvent reconnaître les antigènes spécifiques exprimés à la surface des cellules cancéreuses et s'y lier. Nous pouvons employer les anticorps monoclonaux seuls (mAb nus) ou les fixer à d'autres substances (mAb conjugués).

Les anticorps monoclonaux sont produits par les clones d'une cellule mère. Ils peuvent être partiellement humanisés selon le procédé suivant :

- On injecte des cellules cancéreuses humaines à des souris. Leur système immunitaire produit des anticorps contre les cellules cancéreuses.
- Les cellules des souris qui fabriquent les anticorps sont ensuite prélevées et mélangées à des cellules cultivées en laboratoire dans le but de créer des cellules hybrides (hybridomes).
- Ces hybridomes permettent de produire de grandes quantités d'anticorps monoclonaux.
- Les anticorps produits par les souris sont modifiés de sorte que le système immunitaire d'un humain ne peut reconnaître qu'ils sont étrangers (humanisation).

3.9.1 Anticorps monoclonaux nus

Les anticorps monoclonaux nus se fixent à des antigènes spécifiques (récepteurs) situés à la surface des cellules cancéreuses. Une fois fixés, ils bloquent la croissance de ces cellules.

Des exemples d'anticorps monoclonaux auxquels on a actuellement recours pour traiter le cancer sont entre autres ceux-ci :

- Le rituximab (Rituxan®) pour traiter certains types de lymphome non hodgkinien de type B.
- Le trastuzumab (Herceptin®) pour traiter le cancer du sein HER2 positif.

Les anticorps monoclonaux peuvent être employés seuls ou en association avec des agents chimiothérapeutiques. C'est ce que l'on appelle les anticorps monoclonaux conjugués.

3.9.2 Anticorps monoclonaux conjugués

Les anticorps monoclonaux peuvent être fixés à des substances radioactives (radio-isotopes). Il arrive aussi, mais moins fréquemment, qu'ils soient fixés à des toxines ou à des agents chimio thérapeutiques. Les anticorps trouvent les cellules cancéreuses et se lient à elles, puis ils libèrent les substances fixées à eux afin de détruire les cellules cancéreuses.

- **Substances radioactives**

Lorsque les anticorps monoclonaux servent de véhicules pour le transport des substances radioactives, ils portent le nom d'anticorps monoclonaux radiomarqués, ou radioimmunoconjugués. Ce type de traitement est appelé radioimmunothérapie. Les anticorps monoclonaux radiomarqués sont plus efficaces pour les tumeurs qui sont sensibles à la radiothérapie.

Voici un exemple d'anticorps monoclonal radiomarqué utilisé pour traiter certains cancers :

- l'ibritumomab (Zevalin®), qui se compose d'un anticorps monoclonal et d'un radio-isotope (yttrium-90). On l'emploie pour traiter certains types de lymphome non hodgkinien de type B.

On peut parfois avoir recours aux anticorps monoclonaux radiomarqués pour trouver une tumeur ou pour détecter une récurrence.

- **Toxines**

Les anticorps monoclonaux peuvent aussi être fixés à des substances empoisonnées (toxines) provenant de bactéries ou de plantes. Ces anticorps monoclonaux conjugués portent parfois le nom d'immunotoxines.

Les toxines peuvent affecter les cellules normales ainsi que les cellules cancéreuses. Les chercheurs tentent de trouver des antigènes qui ne se manifestent qu'à la surface des cellules cancéreuses, afin de cibler ces cellules sans pour autant endommager les cellules normales. Malheureusement, nous n'avons observé qu'un petit nombre de ces antigènes.

Les chercheurs ont conçu et testé quelques immunotoxines, mais il s'agit toujours d'un domaine de recherche très récent [11].

- **Agents chimiothérapeutiques**

Lorsque nous avons recours aux anticorps monoclonaux pour transporter les agents chimiothérapeutiques, on les appelle anticorps monoclonaux chimiomarqués. Ces substances sont encore à l'étude dont certaines sont déjà commercialisées comme le Brentuximab vedotin (Adcetris®).

Le brentuximab vedotin est un exemple d'anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique, l'auristatine. Le brentuximab vedotin (BV), anti-CD30 conjugué à l'auristatine, est actuellement commercialisé, suite aux résultats de phases 1 et 2. Il est enregistré pour le lymphome de Hodgkin et le lymphome anaplasique à grandes cellules en situation de rechute [12].

3.10 Les vaccins

Un vaccin incite le système immunitaire à produire des anticorps pour combattre une maladie. La plupart des vaccins sont employés dans le but de prévenir les maladies infectieuses causées par des virus, comme la grippe, la rougeole et la poliomyélite. On a recours aux vaccins anticancéreux pour :

- empêcher un cancer de se développer (vaccin prophylactique, ou préventif)
- traiter un cancer (vaccin thérapeutique)

La plupart des vaccins anticancéreux sont toujours à l'étude en essais cliniques.

3.10.1 Vaccins prophylactiques

Les vaccins prophylactiques contre le cancer permettent de prévenir les infections virales associées au développement du cancer. Ils sont conçus pour inciter le système immunitaire à attaquer certains virus avant qu'ils ne causent d'infection. Ces vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé avant que le cancer se développe.

L'usage des vaccins prophylactiques suivants est approuvé pour prévenir le cancer :

- vaccins contre le virus du papillome humain (HPV) (Gardasil® et Cervarix®)
 - Ces vaccins protègent contre l'infection causée par certains types de HPV.
 - Actuellement, les vaccins anti-HPV sont approuvés pour prévenir le cancer du col de l'utérus relié au HPV. Ce virus est aussi associé à certains cancers du vagin, de la vulve, de l'anus, du pénis et de la cavité buccale.

- vaccin anti-hépatite B
 - L'hépatite est une inflammation du foie. Elle peut être causée par certains virus.
 - Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont associés à certains types de cancer du foie.

Les vaccins prophylactiques se servent souvent des protéines situées à la surface des virus (antigènes) pour déclencher une réaction du système immunitaire contre les virus.

3.10.2 Vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques sont conçus pour inciter l'organisme à engendrer une réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses, plutôt que pour prévenir les infections virales. Les vaccins thérapeutiques peuvent contenir des cellules cancéreuses en entier ou en partie. Ils peuvent aussi contenir des antigènes en entier ou en partie provenant de cellules cancéreuses. Les vaccins déclenchent une réaction immunitaire contre des cellules cancéreuses spécifiques présentes dans le corps. Ils activent certains globules blancs, dont les lymphocytes T et B. Ces cellules activées détruisent directement les cellules cancéreuses ou produisent des anticorps qui s'y attaquent.

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est un exemple de vaccin thérapeutique. On l'emploie pour traiter le cancer de la vessie. Les chercheurs étudient de nombreux autres types de vaccin thérapeutique. On pourrait éventuellement employer ces vaccins pour traiter un type particulier de cancer, l'empêcher de réapparaître ou en détruire les cellules qui ne sont pas supprimées par d'autres traitements

4 Avantages et inconvénients de l'utilisation des biomédicaments

4.1 Avantages

- Large spectre de fonctions sans effets secondaires
- Pas d'interférences avec les processus biologiques normaux en raison d'une très haute spécificité d'action
- Pas de réponse immune si « humanisée »
- Tolérance par le patient supérieure après administration
- Les protéines thérapeutiques peuvent remplacer les protéines non fonctionnelles ou absentes dans les maladies génétiques

4.2 Inconvénients

- Taille des protéines
- Changement d'activité en fonction du pH et/ou de la température
- Dégradation / Stabilité à court et moyen terme
- Possibilité d'effets secondaires de la protéine ou des produits de dégradation
- Coûts de production très élevés entraînant des thérapies très onéreuses (Irinotecan 4000\$/dose ; bevacizumab 9000\$/dose)
- Défis techniques pour des injections répétées de produits labiles, de grande taille, hydrophiles
- Présence de nombreuses barrières : Enzymatiques (protéases), chimiques (pH acide de l'estomac), physiques (membranes lipidiques) [13].

5 Procédé de fabrication des biomédicaments [14] [15]

Il est de toute évidence bien plus complexe de produire des médicaments biologiques (biomédicaments, biosimilaires) que de fabriquer un médicament d'origine chimique (princeps ou générique). Cette grande complexité est notamment due aux éléments suivants :

- Masse moléculaire élevée
- Structure tridimensionnelle complexe

- Utilisation de systèmes cellulaires vivants (bactéries, levures, végétaux, etc.)
- Moins fiables et reproductibles que les méthodes chimiques
- Peuvent modifier de façon mineure les process de fabrication et entraîner un changement important des caractéristiques cliniques
- Définition semi-complète de la totalité des propriétés physico-chimiques

Etapas de production d'un médicament biologique:

- Identification de l'ADN du gène responsable de la protéine humaine
- Isolement ou synthèse du segment d'ADN souhaité
- Extraction d'ADN plasmidique dans une bactérie sélectionnée et scission
- Transfert du segment d'ADN humain dans le plasmide bactérien scindé
- Transfert du plasmide bactérien manipulé dans une nouvelle cellule bactérienne exempte de plasmide. Il en résulte une cellule bactérienne porteuse du code génétique servant à la synthèse d'une protéine humaine
- Culture et multiplication des cellules bactériennes
- Désagrégation des cellules bactériennes dès que la quantité de protéine humaine synthétisée est suffisante, puis extraction et purification de la protéine
- Réalisation des tests d'efficacité, de tolérance, de toxicité
- Une fois les tests positifs, mise à l'échelle (scale-up) du procédé de production
- Culture par fermentation dans des bioréacteurs
- Isolement et purification de la protéine afin d'obtenir la forme la plus pure possible
- Formulation du médicament
- Stockage et manipulation

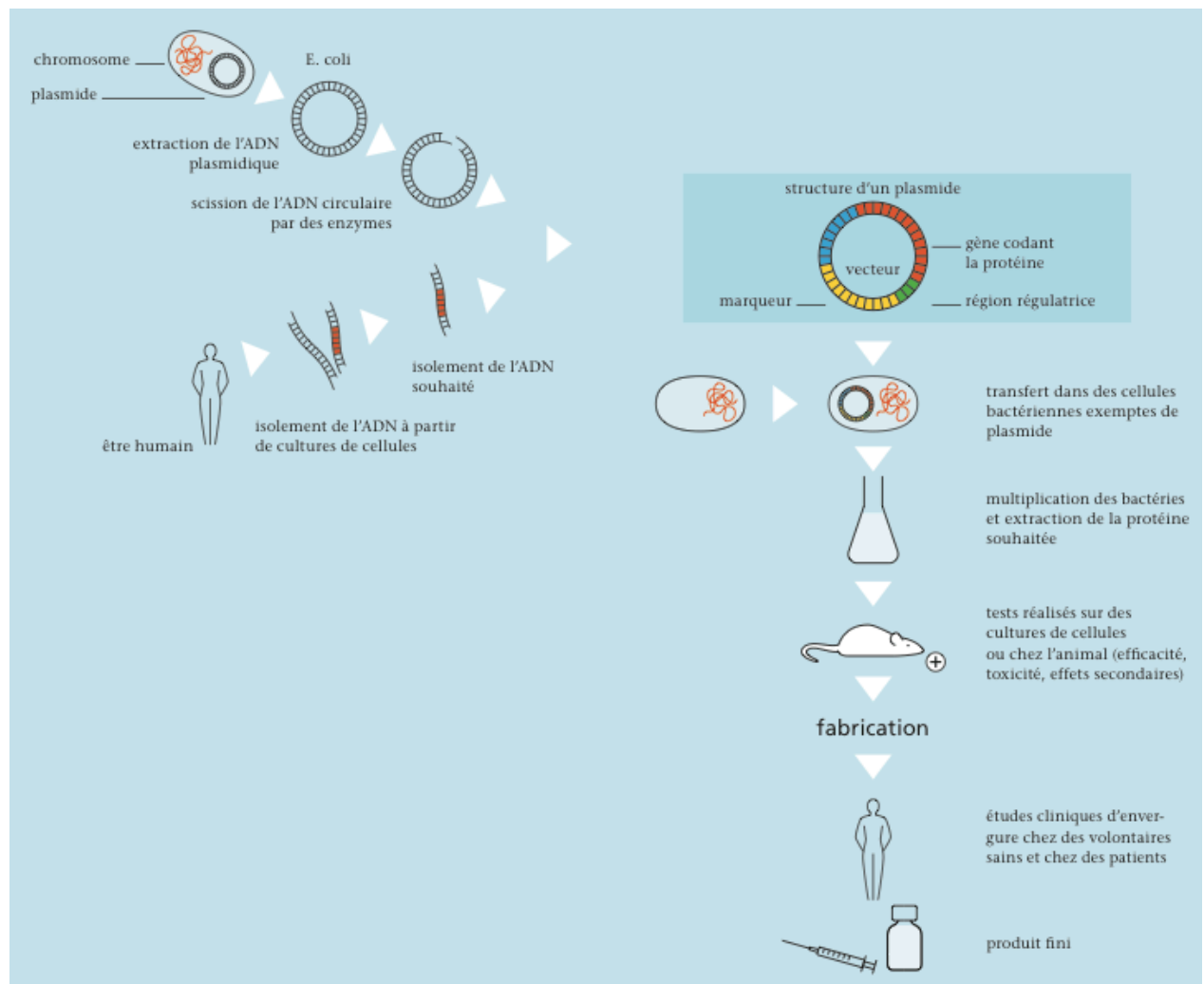


Figure 2 : Processus de fabrication des biomédicaments [14]

6 Concept de biosimilarité

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent jamais 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'action thérapeutiques. Dès lors qu'un médicament biologique 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 (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux (Directive 2004/27/CE).

Le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence, commercialisé depuis plus de 10 ans dans l'union européenne, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré « biosimilaire » au médicament de référence.

L'évaluation des médicaments biosimilaires diffère sensiblement de celle des médicaments génériques issus de la synthèse chimique. En effet, la comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire supposé porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique, toxicologique (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance). Ces étapes ne sont pas toutes nécessaires pour les produits génériques issus de la synthèse chimique. Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois la période de protection (brevets et AMM) écoulée.

Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. **Un médicament biosimilaire est donc similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé en Europe [6].**

Au même titre que les autres produits pharmaceutiques, les médicaments issus de la biotechnologie sont protégés par des brevets, qui tomberont dans le domaine public après une période de 20 ans suivant leur date de dépôt. De nouveaux entrants pourront à leur tour développer et commercialiser les molécules tombées dans le domaine public. L'Europe fut pionnière en terme de mise en place de législation concernant les biosimilaires ce qui déboucha sur cette définition définie dans le code de santé publique français.

D'après cette définition, il est nécessaire de noter quatre points très importants :

- 1) Un médicament biosimilaire se définit par rapport à une « *spécialité biologique de référence* » ;
- 2) Il est néanmoins « *différent de celle-ci* » en raison de la variabilité des matières premières et des procédés de fabrication ;
- 3) On ne peut donc lui appliquer le droit commun des « spécialités génériques » qui suppose une profonde identité entre copie et copié ;
- 4) Son dossier d'enregistrement doit donc comporter des études précliniques et cliniques de manière à démontrer la « *similitude du profil efficacité/risque* »

Durant de nombreuses années et parfois même encore maintenant dans certains pays comme les Etats-Unis, les premiers biosimilaires commercialisés (ex : Somatotropine) étaient considérés par les autorités de santé comme de nouvelles molécules et ont par conséquent été soumises à la législation usuelle des « nouvelles entités chimiques et biologiques ». Les laboratoires devaient donc fournir des dossiers d'AMM complets avec notamment des études précliniques et essais cliniques comportant les phases I, II et III.

Le statut de biosimilaire fut créé pour la première fois en Europe grâce à la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, en vigueur depuis le 20 Novembre 2005, avec l'instauration d'une procédure intermédiaire pour des produits qui ne sont ni des génériques ni des nouvelles entités biologiques [5].

7 Production et développement des biosimilaires

Principales différences entre le générique et le biosimilaire		
	Générique	Biosimilaire
Production	Synthèse chimique	Synthèse biologique - ADN recombinant
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique
Circuit réglementaire	Court-Dossier simplifié bibliographique	Europe: guidelines pour l'enregistrement des biosimilaires
Dossier	Etudes de biodisponibilité (Bioéquivalence)	Essais cliniques (phases I & III)
Temps de développement	3 ans	6 à 9 ans
Coûts estimés	2 à 4 millions €	150 à 300 millions €
Dénomination	DCI + nom fabricant ou nom commercial suivi du suffixe "Ge"	DCI du produit princeps
Substituabilité	Totale	Limitée

Tableau 1 : Principales différences entre le biosimilaire et le générique [5]

Le *tableau 1* nous montre donc les différences qu'il existe entre un générique et médicament biosimilaire concernant leur production et leur développement. Pour mieux comprendre les différences dans les processus de développement et donc les coûts engendrés, il faut se rappeler que les entreprises voulant développer des médicaments biologiques ou mettre au point des biosimilaires doivent avoir des compétences bien spécifiques en biotechnologie. Cela implique qu'elles doivent être équipées d'une unité de bioproduction coûtant entre 200 et 400 millions US\$ et l'utilisation de matériaux 20 à 100 fois plus chers que la production de médicaments classiques. Tout cela représente un investissement ultra conséquent qui n'est pas nécessaire pour la production d'un médicament générique. La difficulté majeure qui entre en compte lors de l'expiration du brevet d'un biologique de référence est que le procédé de fabrication n'est pas dévoilé lors de la tombée dans le domaine public. Cela implique de la part des fabricants de biosimilaires de développer eux-mêmes leurs propres procédés de production. Cette démarche est longue et très coûteuse. En effet, si le médicament générique classique nécessite seulement 2 à 4 millions d'euros et trois ans de

développement, le biosimilaire nécessite quant à lui 100 à 300 millions d’euros et presque dix années de développement. Concernant la dénomination des médicaments, pour le générique nous retrouvons soit la DCI suivie du nom du fabricant ou le nom commercial suivi du suffixe « Gé ». Pour les biosimilaires, l’OMS (responsable de la détermination des DCI pour toutes les substances pharmaceutiques) recommande que les produits biosimilaires non-glycosylés reçoivent la même DCI que le produit princeps, tandis que pour les biosimilaires glycosylés la DCI est suivie d’une lettre grecque [5].

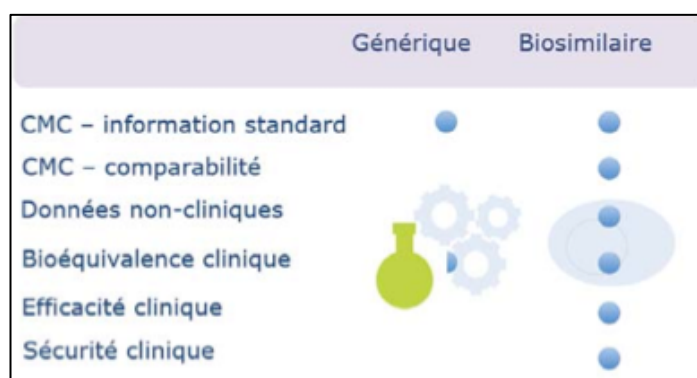


Figure 3 : Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire, CMC : Chemistry, Manufacturing, Control [6]

La figure 3 illustre bien les différences entre le générique et le biosimilaire concernant les exigences requises. En effet, une fois établie une qualité pharmaceutique acceptable, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des étude(s) *in vitro* et *in vivo* appropriée(s) de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une AMM. En d’autres termes, aucune démonstration clinique de l’efficacité ou de la sécurité n’est en général requise pour un médicament générique contrairement au biosimilaire. De par leur nature protéique, la structure moléculaire des médicaments biologiques et biosimilaires est bien plus complexe que les médicaments chimiques classiques. Ce sont des molécules de haut poids moléculaires et purifiées par des méthodes de biotechnologies sophistiquées. La fabrication peut, en effet, comporter un grand nombre d’étapes critiques pouvant aller jusqu’à 5000 [16]. Il est à noter que le moindre changement dans le processus de production (ex : changement d’excipient, variation de température, changement de lieu de fabrication, etc.) peut avoir un impact énorme sur les paramètres d’activité biologique et le profil de sécurité du produit.

TAILLE ET STRUCTURE		
	PETITE Le principe actif possède une structure simple et de petite taille.	GRANDE Les médicaments biologiques sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes . Ils peuvent être de taille mille fois supérieure et possèdent une structure plus complexe. 
FABRICATION STANDARD		
	Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.	Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique ; par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques . 
ASSURANCE QUALITÉ DU PRODUIT		
	La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert en moyenne 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	La production de médicaments biologiques est complexe. Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté. 
CARACTÉRISATION		
	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée.	Structure complexe ; difficile à caractériser entièrement. 
STABILITÉ		
	Généralement plus stable.	De par leur nature protéique, les médicaments biologiques sont très sensibles aux changements d'environnement . Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises. 
IMMUNOGÉNÉCITÉ		
	Faible potentiel immunogène Les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	Fort potentiel immunogène Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire. 

Figure 4 : Les sources de différences dans le processus de production des biologiques versus génériques [5]

8 Hétérogénéité d'expression [17]

Les biomédicaments étant des produits hautement complexes, difficiles à produire et surtout peu stables sur le long terme, une attention toute particulière est portée sur le procédé de fabrication. En effet, le moindre changement physico-chimique dans la production de tels médicaments peut conduire à des conséquences majeures entraînant parfois des effets secondaires très graves. Plusieurs exemples d'hétérogénéité d'expression liés à la fabrication de biomédicaments ont été rapportés dans la littérature.

Exemple 1 : Nouvelle « Master Cell Bank » dans la production d'une protéine recombinante

- Après la phase III des essais cliniques, avant la commercialisation :
 - Acquisition d'une nouvelle Master Cell Bank,
 - Process de production identique mais transféré dans une nouvelle unité,
- Nouveau produit obtenu : pas de changements significatifs sur le plan physicochimique, pharmacocinétique et de l'activité biologique.
- Mise sur le marché

➔ **Il en a résulté une augmentation de l'incidence de formation d'anticorps.**

Exemple 2 : Changement de producteur

- Production d'une protéine pégylée
- **Changement de fournisseur de PEG**
- Après réalisation des tests physicochimiques sur le produit fini, aucun changement n'est détecté

➔ **Changement significatif de la pharmacocinétique**

- Le mélange d'isomères de PEG avait changé

Exemple 3 : Sites de fabrication multiples

- Protéine recombinante identique fabriquée au Japon et aux US
- Pharmacocinétique étudiée pour une étude de comparabilité

➔ AUC ratio = 60%

- Aucune différence ethnique
- Il en a résulté une variation de la glycosylation sur un des six sites de glycosylation

Exemple 4 : Changement de formulation = Cas de l'Eprex®

- L'Eprex® (époïétine alpha) est une érythropoïétine humaine recombinante, disponible en Europe depuis 1989 pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) ainsi qu'au cancer. Cette EPO est commercialisée par les laboratoires Janssen-Cilag.
- Les effets secondaires reconnus jusqu'à présent associés au médicament étaient :
 - Hypertension
 - Thrombose
 - Syndrome grippal non spécifique

Ce n'est qu'en 1998 qu'un nouvel effet indésirable grave est observé à la suite de la prise de cette EPO recombinante. En effet, de nombreux cas de PRCA (Pure Red Cell Aplasia) ou encore appelé érythroblastopénie induite, en français, sont rapportés. Au cours de la décennie suivant l'introduction de l'époïétine en 1989, des centaines de milliers de patients anémiques ont reçu ce traitement, augmentant leur hémoglobine de façon sûre et généralement avec peu d'effets indésirables. Il y a eu cependant, quelques rapports sporadiques de patients atteints d'insuffisance rénale chronique développant une érythroblastopénie induite par EPO. La PRCA est un trouble rare se manifestant par une anémie soudaine sévère et isolée. Elle se traduit par l'absence quasi complète des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. Les cas d'érythroblastopénie induite sont principalement apparus chez les patients ayant reçu l'époïétine α Eprex® produite par Ortho Biotech filiale des laboratoires Janssen-Cilag, bien que quelques patients aient reçus de l'époïétine- β . Quel que soit le type d'EPO utilisée, il en résulte que les cas de PRCA chez les patients atteints d'IRC sont apparus uniquement chez les patients traités par l'époïétine utilisée par voie sous cutanée (SC). Aucun cas n'a été confirmé chez les patients atteints d'IRC et ayant été traité uniquement avec de l'EPO en intraveineuse (IV).

Suite à ces incidents, plusieurs investigations ont été mises en place afin d'en déterminer la cause principale. Dans l'article *Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery* [18] sont décrits les éléments de preuve, que

l'apparition de composés organiques de lixiviation, provenant des bouchons en caoutchouc non enrobés des seringues pré-remplies, en raison de l'interaction avec le polysorbate 80, qui fut introduit comme nouveau stabilisant dans la composition de l'Eprex® à partir de 1998, est la cause la plus probable de l'augmentation de survenue d'immunogénicité.

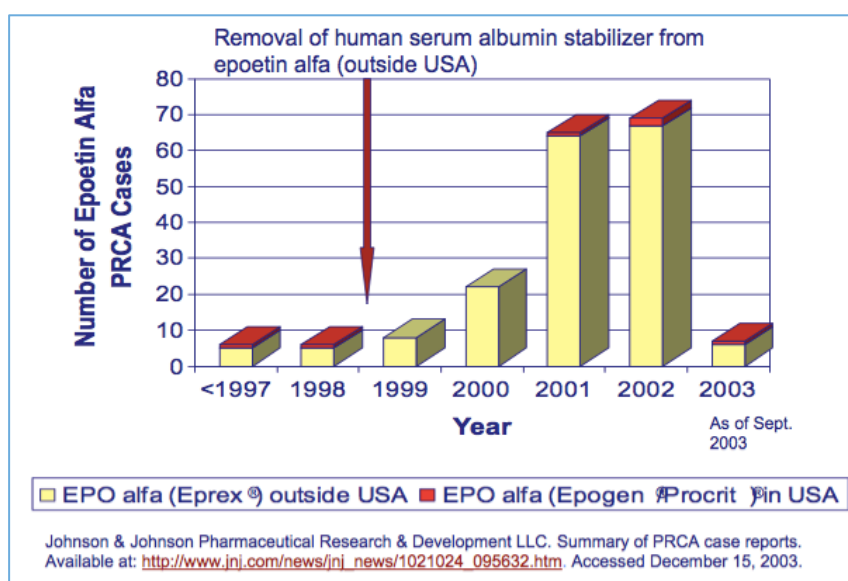


Figure 5 : Diagramme montrant l'évolution du nombre de cas de PRCA avant et après le changement de stabilisant [17]

Epogen® /Procrit® (US)	Eprex® (pre 1998)	Eprex® (post 1998)	NeoRecormon® (lancement 1990)
HSA	HSA	Polysorbate 80	Polysorbate 20
		Glycine	Glycine
			Complexe de 5 autres acides aminés
			Chlorure de calcium
			Urée

Tableau 2 : Principaux stabilisants utilisés dans les EPO commercialisées [17]

D'après la figure 5 et le tableau 2 ci-dessus, nous pouvons tout à fait constater l'importante augmentation d'incidence des cas d'érythroblastopénie induite par EPO après 1998 en Europe à la suite du changement de stabilisant dans la composition de l'Eprex®. Cependant, ce changement ne permet pas à lui seul d'expliquer cette augmentation significative d'immunogénicité.

Facteurs potentiellement impliqués dans l'immunogénicité de l'Eprex®

- Formation de micelles associées à l'EPO (*Hermeling et al, 2003*)
- Interaction Polysorbate 80-EPO (*Bruce Kerwin, 2004*)
- Gouttelettes de silicone dans les seringues pré-remplies
- Impuretés lâchées par le caoutchouc des bouchons
- Mauvaise manipulation du produit
- Voie d'administration : SC versus IV

Investigations techniques

Polysorbate 80

En effet, l'albumine de sérum humain a été remplacée par le polysorbate 80 à partir de 1998 à cause des inquiétudes pesant sur la possible transmission de maladies infectieuses. Il y a donc eu une corrélation temporelle avec l'augmentation d'incidence des cas de PRCA associée à la prise d'EPO. Sa concentration dans l'Eprex® est relativement élevée (0,03% de polysorbate) par rapport aux concentrations de polysorbate dans d'autres EPO telles que la darbépoétine (0,005% de polysorbate 80) et l'époïétine- β (0,01% de polysorbate 20) et il était attendu une formation de micelles dans les seringues pré-remplies de l'une des préparations. Des ultracentrifugations analytiques ont montré que ni le polysorbate 20, ni le polysorbate 80 ne formait de structures micellaires dans la darbépoïétine et l'époïétine- α .

D'après les tests réalisés sur les souris, le polysorbate 80 utilisé à des concentrations allant parfois jusqu'à 10 fois celles utilisées dans les formulations commerciales de l'époïétine α n'augmentent pas l'immunogénicité de cette dernière. Dans une étude comparative des polysorbates 20 et 80, aucun de ces composés utilisés sur une large gamme de concentrations n'ont augmenté la réponse immunitaire chez les souris sensibilisées par époïétine. Ainsi, malgré la corrélation temporelle avec l'apparition d'érythroblastopénie associée à l'époïétine- α et les différences de formulations d'autres époïétines, il n'existe aucune preuve que le polysorbate 80, à lui seul, augmente l'immunogénicité de l'époïétine- α .

Gouttelettes de silicone dans les seringues pré-remplies

L'huile de silicone est utilisée pour lubrifier toutes les seringues pré-remplies, incluant l'Eprex®, qu'elles soient formulées avec le polysorbate 80, 20 ou le HSA. La quantité d'huile de silicone expulsée des seringues pré-remplies d'époïétine- α est variable et relativement élevée; cependant, elle est la même pour toutes les seringues d'Eprex® indépendamment de la formulation et de l'utilisation de bouchons en caoutchouc revêtus ou non. Le niveau d'huile de silicone expulsé est plus élevé pour l'Eprex®, le plus bas pour l'époïétine- β (NeoRecormon®, Roche), et intermédiaire pour la darbépoïétine- α (Aranesp®, Amgen). Finalement, aucune corrélation entre le niveau d'huile de silicone et l'incidence d'érythroblastopénie.

Le processus de siliconisation et le type d'huile de silicone utilisée dans les seringues pré-remplies d'Eprex® ont été définis en 1994, lorsque les seringues ont été introduites, et n'ont pas été modifiés depuis. Il n'y a donc pas de corrélation temporelle entre l'utilisation de l'huile de silicone et l'incidence accrue d'érythroblastopénie induite par époïétine. De plus, l'huile de silicone n'a pas augmenté la réponse immunitaire à l'époïétine- α chez les souris. En outre, le même processus de siliconisation a été utilisé pour les seringues formulées avec du HSA, les seringues (polysorbate 80) avec des bouchons en caoutchouc non revêtus, et le produit formulé (polysorbate 80) avec des bouchons en caoutchouc revêtus. Parmi ceux-ci, seules les seringues (polysorbate 80) avec des bouchons en caoutchouc non revêtus ont démontré une augmentation des cas de PRCA par rapport au départ, indiquant que l'huile de silicone n'est pas la cause d'érythroblastopénie.

Impuretés lâchées par le caoutchouc des bouchons

Une chromatographie liquide à haute performance (HPLC) a révélé la présence d'au moins 10 pics non peptidiques dans l'Eprex® contenant du polysorbate 80 provenant des seringues avec des bouchons en plastiques non revêtus comparé aux bouchons plastique revêtus. Neuf de ces pics ont été identifiés et sont des dérivés potentiels d'un agent de durcissement utilisés dans la fabrication des bouchons en plastiques.

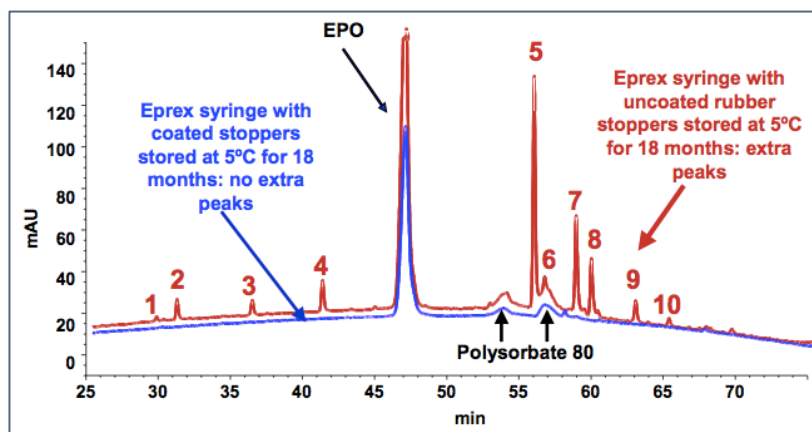


Figure 6 : Profils HPLC comparant une Eprex® (polysorbate 80) fermée par des bouchons caoutchouc non recouverts (courbe rouge) avec une Eprex® (polysorbate 80) fermée par des bouchons en caoutchouc non revêtus (courbe bleue) [18]

Il est connu que les polysorbates et les détergents non ioniques peuvent être lessivés des matériaux en plastiques et il est très fort probable que les pics supplémentaires de cette HPLC représentent des lixiviats provenant des bouchons en plastiques non recouverts.

Bien que des bouchons en caoutchouc aient été utilisés dès la première introduction des seringues pré-remplies d'Eprex® en administration sous cutanée, le remplacement du HSA par le polysorbate 80 en 1998 semble avoir joué un rôle dans le lessivage de composés potentiellement immunogènes des bouchons en plastiques non recouverts des seringues d'Eprex®. Les seringues d'époïétine- β et de darbepoïétine pour injection SC ont été introduites après celle de l'époïétine- α et étaient dotés de bouchons recouverts. Il y a donc bien une différence avec les autres époïétines et une association temporelle avec l'apparition d'érythroblastopénies induites par EPO. Ceci, avec la preuve d'une augmentation de l'immunogénicité de l'époïétine en présence de lixiviats, suggère fortement que ces composés peuvent avoir été un facteur majeur dans l'augmentation de l'incidence des PRCA induites par EPO.

Conclusion

Suite à toutes ces investigations, il fut recommandé en Juillet 2002 d'utiliser l'Eprex® par voie intraveineuse et de contre-indiquer la voie sous cutanée. Ces mesures prises dans l'Union Européenne ainsi qu'en Suisse ont permis de considérablement diminuer l'incidence d'érythroblastopénie induite par EPO. Il est clair que ceci n'a pas traité la cause de l'augmentation d'immunogénicité de l'Eprex®, mais a réduit le fort risque d'exposition

durant les investigations. Les résultats de ces investigations ont révélés que la cause la plus probable de l'augmentation d'immunogénicité de l'époïétine- α conduisant à l'apparition d'érythroblastopénies induites par Eprex®, était due aux lixiviats extraits des bouchons en plastiques non recouverts des seringues pré-remplies sous l'action du nouveau stabilisant, le polysorbate 80. Les lixiviats ont montré qu'ils avaient un faible effet adjuvant dose-dépendant sur les modèles animaux. Seuls les lixiviats remplissent tous les critères.

Les investigations cliniques ont quant à elle démontré que les PRCA associées à l'Eprex® apparaissaient seulement chez les patients traités par Eprex® via la voie SC, et que ce phénomène était significativement associé à l'exposition aux seringues pré-remplies avec des bouchons en caoutchouc non recouverts.

Pour conclure, les résultats des investigations cliniques, techniques, ainsi que les données animales suggèrent très fortement que les lixiviats étaient le facteur causal le plus probable dans l'apparition d'érythroblastopénies induites par Eprex®.

En conséquence, il fut recommandé en Juillet 2002 de privilégier la voie I.V pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique. En décembre de la même année, l'EMA réévalue le profil de sécurité et établit une contre indication de la voie sous cutanée pour l'IRC. Par conséquent, tous les bouchons en caoutchouc ont été remplacés par des bouchons recouverts en Téflon®. C'est en 2006, après une étude menée sur 20000 patients que la voie sous cutanée fut ré-autorisée pour l'IRC.

Cette étude de cas sur l'Eprex® illustre donc parfaitement ce qui est énoncé plus haut, à savoir une hétérogénéité d'expression liée à une modification du produit. En effet, les biomédicaments sont des produits tellement complexes et peu stables, que le moindre changement dans sa composition ou son procédé de fabrication peut avoir des conséquences graves. C'est pourquoi, une attention toute particulière est portée sur le processus de fabrication.

PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX

1 Marché mondial

Le marché pharmaceutique mondial était estimé en 2013 à plus de 1000 milliards de dollars de chiffre d'affaires représentant environ 890 milliards d'euros. Ce marché, en constante évolution, est en croissance de + 4,5% par rapport à la même période en 2012, ce qui en fait un marché relativement dynamique.

Les Etats Unis se placent en 1^{ère} position avec plus de 38% du marché mondial, loin devant la majorité des grands marchés européens (France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie) qui représentent 18%, le Japon (9%), ainsi que les pays émergents (Brésil, Chine, Inde), représentant quant à eux 10% de part de marché.

En 2013, la France se place en seconde position derrière l'Allemagne sur le marché européen [19].

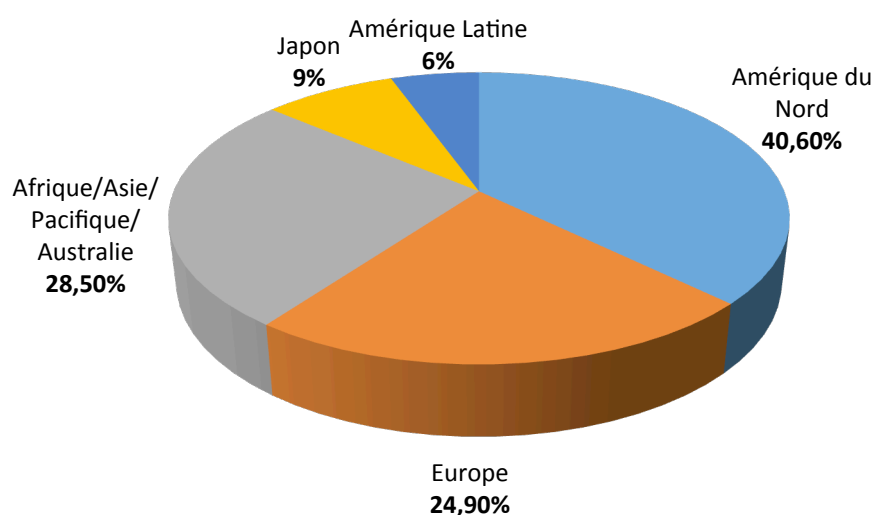


Figure 7 : Marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2013 [19]

Source : IMS Health.

	En % du marché mondial en 2013	En % du marché mondial en 2003
États-Unis	38,2%	49,0%
Japon	9,4%	11,0%
Chine	7,2%	nd
Allemagne	5,1%	6,0%
France	4,4%	5,0%
Italie	3,3%	4,0%
Royaume-Uni	2,6%	3,0%
Brésil	2,5%	nd
Espagne	2,4%	2,0%
Canada	2,4%	2,0%

nd : donnée non disponible.

Figure 8 : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2003 et 2013 [19]

2 Marché des médicaments biologiques

Depuis plus de trente ans, l'essor des biotechnologies a ouvert une ère de productivité absolument exceptionnelle pour la recherche et le développement (R&D) pharmaceutique, ce qui a permis d'offrir des options de traitement très innovantes. Ces nouvelles thérapies donnent ainsi la possibilité à de nombreux patients atteints de pathologies chroniques très lourdes telles que le cancer, polyarthrite rhumatoïde, diabète, hémopathies rares, sclérose en plaque, d'avoir accès à l'innovation thérapeutique améliorant de façon considérable leur état de santé et donc leur qualité de vie.

Depuis ces trente dernières années, le secteur des biotechnologies est parmi les plus dynamiques de l'industrie pharmaceutique affichant une croissance annuelle deux fois supérieure à celle du marché pharmaceutique global et atteignant les 170 milliards US\$ en 2012.

La vente de biomédicaments représente environ 18% du marché pharmaceutique mondial et compte pas moins de huit produits dans le Top 10 des ventes en 2013 en Europe (versus trois en 2008). La tendance s'est donc complètement inversée puisque d'ici l'horizon 2018, 30% du pipeline de l'industrie pharmaceutique sera constitué des médicaments biologiques [20].

Source : IMS Health.

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2013
HUMIRA	ABBOTT	Antirhumatismes	1,1 %
SERETIDE	GSK	Antiasthmatiques	1,1 %
CRESTOR	ASTRAZENECA	Anticholestérolémiants	0,9 %
ENBREL	PFIZER	Antirhumatismes	0,9 %
LANTUS	SANOFI	Antidiabétiques	0,9 %
NEXIUM/INEXIUM	ASTRAZENECA	Anticancéreux	0,9 %
ABILIFY	BMS/OTSUKA	Neuroleptiques	0,9 %
REMICADE	MERCK&CO	Antirhumatismes	0,9 %
CYMBALTA	LILLY	Antidépresseurs	0,7 %
MABTHERA	ROCHE	Antinéoplasiques	0,7 %
TOTAL			9,1 %

Figure 9: Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2013 [19]

Il est très important dès à présent de regarder la dynamique de ce marché des biologiques afin de pouvoir mieux comprendre et ainsi prédire les futures tendances concernant le potentiel du marché des biosimilaires. Ci-joint (*figure 10*), un schéma représentant l'évolution de ce marché avec une comparaison avec le marché global, puis deux graphiques représentant les parts de marché en termes de ventes et croissance comparant les différentes zones géographiques.

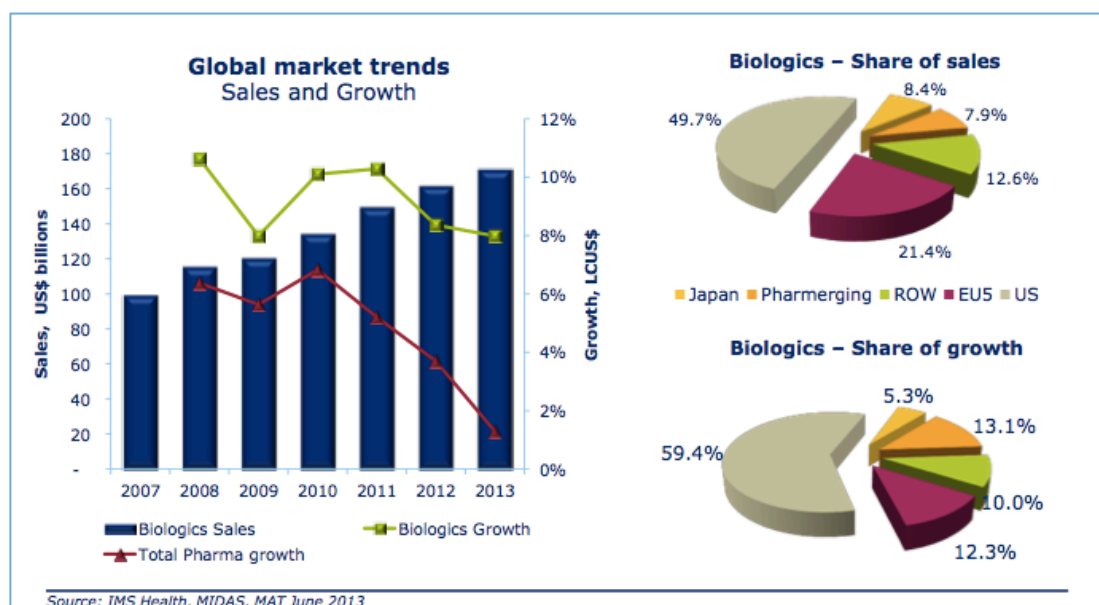


Figure 10 : Croissance globale du marché des biologiques [21]

Sur la partie gauche du graphique (*Figure 10*) est indiqué en bleu l'évolution continue du marché des biologiques avec une croissance qui a quasiment doublée en 6 ans. Les courbes rouge et verte reflètent quant à elles les dynamiques du marché pharmaceutique global (rouge) et des biologiques (vert). Nous voyons très bien que pour l'année 2013, la tendance est clairement du côté des médicaments biotechnologiques qui affichent une croissance à plus de 8% contrairement aux médicaments classiques qui croissent à moins de 2% (année 2013).

Les Etats Unis possèdent la plus grosse part de marché (49,7%) et génèrent la moitié de la croissance des ventes. Ils auront un rôle de conducteur sur le long terme pour le potentiel du marché des biosimilaires. Ils sont suivis par l'union européenne (21,4%) qui génère quant à elle 12,3% de croissance. A contrario, les pays émergents ne représentent qu'une petite partie, 7,9% de part de marché mais ont cependant un des taux de croissance les plus élevés (13,1%) pour ce marché des biologiques où les biosimilaires existent déjà. Les pays émergents auront un rôle à jouer pour le développement des biosimilaires sur un plus court terme. Ce graphique confirme que le marché des médicaments biologiques est entraîné par les marchés matures, alors que la croissance du marché pharmaceutique global est plutôt entraînée par les marchés des pays émergents.

Selon la littérature et d'après une étude biomédicaments du Leem mise à jour en 2012, on recense actuellement plus de 425 produits biopharmaceutiques approuvés aux US et dans l'Union Européenne. Concernant le marché Français, 130 références sont disponibles. Ces

produits représentent une part croissante du marché pharmaceutique et sont répartis en neuf classes thérapeutiques principales : les anticorps monoclonaux (20%), les vaccins (18%), les facteurs de croissance (12%), les hormones (11%) et les enzymes (11%). Ces cinq classes représentent à elles seules 72 % des biomédicaments sur le marché français.

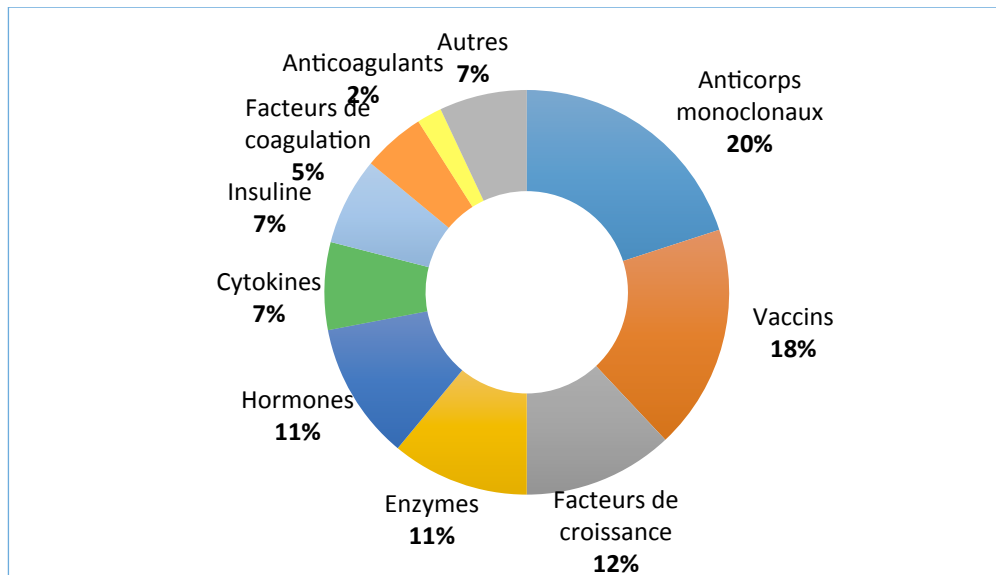


Figure 11 : Principales classes thérapeutiques des médicaments biologiques [22]

Ces médicaments à haute valeur ajoutée se destinent principalement au traitement de pathologies chroniques souvent rares et très invalidantes n'ayant pas forcément d'alternatives efficaces via les médicaments classiques issus de la synthèse chimique. Les principales aires thérapeutiques ciblées sont : l'oncologie / hématologie (32%), infectiologie (16%), neurologie (9%), cardiologie (6%), transplantations (5%), endocrinologie (4%), métabolisme (4%) et l'ophtalmologie (3%) [22].

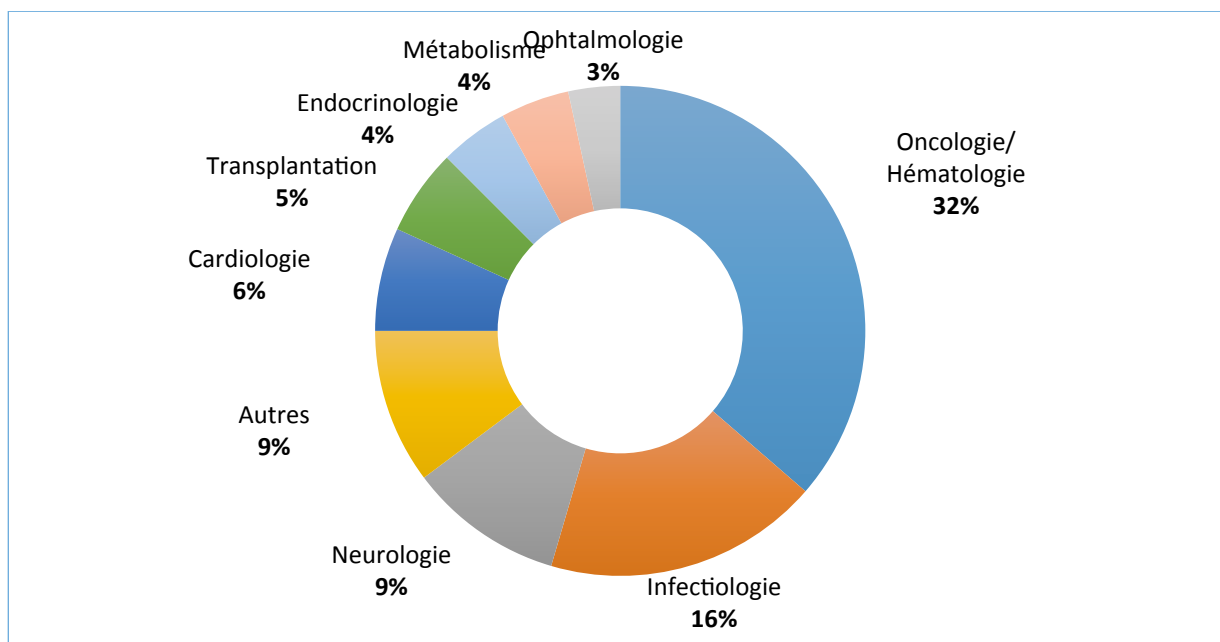


Figure 12 : Principales aires thérapeutiques des biomédicaments [22]

3 Marché des biosimilaires

Les premiers médicaments issus des biotechnologies lancés dans les années 1980 voient petit à petit leurs brevets tomber dans le domaine public, et dans les prochaines années, d'ici l'horizon 2018-2020, beaucoup des biomédicaments jouissant d'un statut de blockbuster, c'est-à-dire générant plus d'un milliard US\$ de chiffre d'affaires par an, vont voir eux aussi leur brevets expirer. A l'instar de ce qu'ont connu les grandes entreprises pharmaceutiques, telles Pfizer, Novartis, Sanofi et bien d'autres avec l'arrivée des médicaments génériques, les entreprises biotechnologiques, font face à l'arrivée de nouveaux produits non génériques mais « biosimilaires ».

Le premier biosimilaire à avoir reçu l'approbation dans la communauté européenne par l'EMA en 2006 est l'Omnitrope® (hormone de croissance) du laboratoire Sandoz, appartenant au groupe suisse Novartis. Le marché des biosimilaires est à l'heure actuelle très petit car relativement récent et ne représente qu'une infime fraction du marché des biologiques. En effet, avec une valeur estimée à environ 2 à 2,5 milliards US\$ d'ici 2015, il ne représente que 0,5 à 1% du marché des biologiques. D'après une étude IMS Health, ce marché sera estimé entre 10 et 25 Mds US\$ d'ici 2020, soit entre 4 et 10% du marché total des biologiques, selon le nombre de nouveaux biosimilaires introduits, et plus particulièrement le nombre disponible aux US (*Figure 13*). Il est très peu probable que les

biosimilaires puissent espérer ne serait-ce que 10% des parts de marché totales des biologiques sans un fort développement du marché des biosimilaires aux US, d'autant plus que c'est le plus gros marché des biologiques au monde avec la plus grande consommation par habitant [20].

Plusieurs facteurs limitent la pénétration de ce marché et notamment le fait que ces produits ne soient ni substituables ni interchangeables. Cette règle diffère cependant en fonction des réglementations en vigueur dans chaque pays. Le deuxième facteur limitant l'expansion de ce marché est le fait qu'il n'engendrera que de faibles réductions des coûts par rapport aux médicaments de référence, à savoir un rabais de 20% à 35%, contrairement aux médicaments génériques qui typiquement se situent aux alentours de 70% à 80%. De plus, les profils d'efficacité et de sécurité sont encore très peu connus de la part des prescripteurs. Ces notions seront détaillées plus en détail dans la partie traitant du modèle économique.

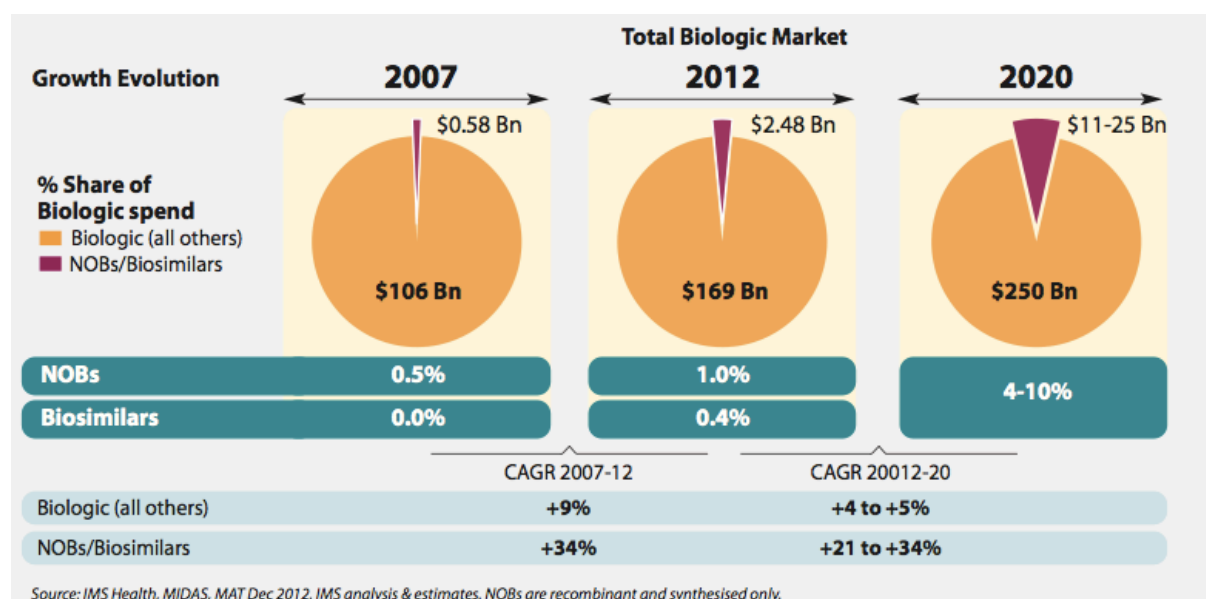


Figure 13: Prévisions de marché des biologiques, biosimilaires et biologiques non originaux [20]

En août 2014, 19 biosimilaires étaient autorisés en Europe (Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Retacrit®, Silapo® pour la substance Epoïétine / Bemfol®®, Ovaleap® pour la substance Follitropine / Grastofil®, Biograstim®, Filgrastim Hexal®, Filgrastim Ratiopharm®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio® pour la substance Filgrastim / Omnitrope®, Valtropin® pour la substance Somatotropine / Remsima® et Inflectra® pour la substance Infliximab), mais à l'heure actuelle, seulement 8 d'entre eux sont autorisés en France (Tableau 3)[23].

Nom	Substance active	Comparateur	Date d'autorisation
Omnitrope	Somatotropine		12/04/06
Binocrit	Epoetine alfa	Eprex	28/08/07
Retacrit	Epoetine alfa	Eprex	18/12/07
Ratiograstim	Filgrastim	Neupogen	15/09/08
Tevagrastim	Filgrastim	Neupogen	15/09/08
Zarzio	Filgrastim	Neupogen	06/02/09
Nivestim	Filgrastim	Neupogen	08/06/10
Remsima/Inflectra	Infliximab	Remicade	28/06/13

Tableau 3: Biosimilaires autorisés en France (Les Biosimilaires ; Enjeux et Opportunités) [23]

D'après ce *tableau 3*, nous pouvons constater que les principales cibles des biosimilaires sont les érythropoïétines, les hormones et les facteurs de croissance. Depuis quelques années, les anticorps monoclonaux sont eux aussi menacés par l'expiration des brevets et donc vivement concernés par l'essor des médicaments biosimilaires. De plus, les brevets d'autres anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera® (Rituximab, Roche) ou Herceptin® (Trastuzumab, Roche) tomberont dans le domaine public dans les cinq prochaines années [6]. Le 28 juin 2013, le CHMP (Committee for medicinal Products for Human) a recommandé l'autorisation de mise sur le marché du premier produit biosimilaire du Remicade® (Infliximab). La Commission européenne a délivré une AMM valide dans toute l'Union européenne pour Remsima® et Inflectra® le 10 septembre 2013 [24]

L'Europe ayant été pionnière concernant la mise en place d'une réglementation bien spécifique à l'égard de ces produits, elle possède actuellement le marché le plus mature et compte pour plus de 80% des dépenses totales pour ces médicaments. Cependant, malgré une forte législation, encore très peu d'acteurs ont lancé des biosimilaires dans cette région. Nous pouvons trouver les grosses firmes génériques, les filiales génériques des grands groupes pharmaceutiques, de nouvelles fusions mais aussi des entreprises historiquement non pharmaceutiques portant de l'intérêt pour ce secteur. Les plus notables sont, Sandoz/Novartis, Stada, Hospira, Medice et Ratiopharm (Teva). Concernant les entreprises non pharmaceutiques impliquées dans le développement des biosimilaires, nous retrouvons le leader mondial de la technologie digitale, Fujifilm, ayant sécurisé des accords pour la production et la commercialisation de biosimilaires avec Merck. L'autre entreprise s'intéressant tout particulièrement à ce nouveau marché est le géant Samsung ayant quant à

lui signé des accords avec Quintiles. Le géant de la téléphonie compte bien poursuivre ses efforts en terme de « ventures biotechnologiques » et espère engendrer des revenus de plus d'1,8 milliards US\$ d'ici 2020. L'engouement de ces entreprises « atypiques » dans le secteur des biotechnologies est un réel avantage, car fortes de leur expérience dans leurs domaines respectifs et avec des trésoreries absolument conséquentes, elles seront capables d'apporter une arrivée nouvelle de trésorerie afin de pouvoir financer le développement de nouveaux programmes très novateurs dans la biotechnologie [25].

D'après les prévisions de l'IMS Health, le marché des biologiques tend à croître de façon très rapide puisqu'il sera estimé à une valeur de 200 milliards US\$ d'ici 2016-2017 et d'une valeur de 250 milliards US\$ à l'horizon 2020. Enfin, selon une étude réalisée par Claude le Pen, économiste de la santé, 10 références biologiques comptant pour 10% du marché pharmaceutique mondial tomberont dans le domaine public d'ici 2020. Cela représente la somme colossale de 100 milliards US\$. Un grand nombre de biosimilaires pourront alors pénétrer le marché d'ici la fin de la décennie et ainsi favoriser l'accès aux patients à de nombreux traitements innovants à moindre coût. Cette poussée de ces nouvelles thérapies va de plus permettre de faire jouer la concurrence et par conséquent inciter à l'innovation de la part des industries biotechnologiques.

PARTIE 3 : MODELE ECONOMIQUE

Les biosimilaires, médicaments très complexes fabriqués par l'utilisation de la biotechnologie d'organismes vivants sont une nouvelle et relativement très importante classe de nouveaux médicaments. Les médicaments biotechnologiques sont déjà l'un des segments les plus dynamiques du marché de l'industrie pharmaceutique, avec un taux de croissance annuel cumulé estimé à plus de 20%. L'importance de ces produits pour les budgets de la santé, ainsi que pour l'industrie pharmaceutique et de ses revenus ne doit pas être surestimé. Actuellement, plus de 200 produits sont présents sur le marché. Quelques 300 autres produits sont actuellement en phase d'essais cliniques [26].

Il est légitime de se poser la question : quel est l'intérêt de mettre sur le marché des médicaments biosimilaires, alors que finalement ils n'apportent potentiellement aucune amélioration par rapport aux biomédicaments déjà présents sur le marché ? A l'instar de ce qu'on connu les fabricants de médicaments génériques, les pressions constantes exercées par les autorités publiques en vue de mieux maîtriser les coûts liés aux dépenses de santé semblent favoriser l'utilisation des médicaments biosimilaires. Par conséquent, en favorisant la concurrence entre fabricants, les autorités gouvernementales espèrent stimuler la baisse des prix. De plus, la potentielle arrivée de plusieurs biosimilaires contribue à garantir un large accès à l'innovation pharmaceutique et à rendre le marché de ce type de produits moins sujet aux ruptures de stock, accidents de production, d'autant plus que la production des médicaments entraîne des difficultés d'approvisionnement [27].

1 Terminologie et définitions

Dans cette étude, les biosimilaires sont comparés entre l'Europe et les US, car les définitions, les autorisations ainsi que le cadre réglementaire même s'ils sont relativement semblables, présentent tout de même parfois des différences significatives. Le marché des biologiques est composé de médicaments avec de très grosses molécules qui sont produits à partir d'organismes vivants. Contrairement aux génériques, les biosimilaires ne sont pas identiques au médicament de référence.

2 Etats Unis

Définition

- Un biosimilaire est un médicament biologique **hautement similaire à un médicament biologique** (médicament de référence) déjà autorisé par la FDA, malgré quelques différences mineures dans les composés cliniquement inactifs, et pour lequel il n'existe **pas de différences cliniquement significatives** avec le médicament de référence en termes de **sécurité, pureté et efficacité**.
- Les médicaments biologiques sont produits à partir de matériel humain et/ou animal. Ils comprennent les vaccins, le sang, les dérivés du sang, les allergènes, les cellules somatiques, la thérapie génique, les tissus et les protéines.

Autorisation

- Les biosimilaires suivent une **procédure d'autorisation abrégée**
- Ils sont évalués et approuvés par la FDA
- La preuve de biosimilarité doit être basée sur des **données analytiques, études précliniques et cliniques**.
- Le dossier de demande d'autorisation doit aussi comprendre toutes les informations **démontrant** que le biosimilaire possède le **même mécanisme d'action, voie d'administration, posologie et puissance que le médicament de référence**.
- Un biosimilaire ne peut être approuvé par la FDA seulement 12 ans après la date d'AMM du produit de référence. Cependant, les dossiers de demande d'autorisation peuvent être soumis 4 ans après le début de la date d'autorisation.
- Toutes les exclusivités (données et commercialisation) peuvent être prolongées de 6 mois pour des demandes d'utilisation en pédiatrie.
- Le premier biosimilaire autorisé comme interchangeable par rapport à la spécialité biologique de référence devrait recevoir l'exclusivité du marché, allant de 12 à 42 mois en cas de litige de brevet.

Cadre juridique

- ***Biologics Price Competition and Innovation Act*** (BPCI Act) loi faisant partie du ***Patient Protection and Affordable Care Act*** (PPAC Act) de 2010.

La loi sur la protection des malades et des soins abordables (PPAC Act), promulguée le 23 Mars 2010 par le Président Obama, modifie la loi sur le Service de la Santé Publique (Loi PHS) pour créer une procédure d'autorisation abrégée pour les médicaments biologiques ayant démontré être « biosimilaires » ou « interchangeable » avec un produit approuvé par la FDA. Cette procédure est stipulée dans la partie de la loi connue sous le nom de Biologics Price Competition and Innovation Act (Loi BPCI). En vertu de la Loi BPCI, un produit biologique peut être considéré comme "biosimilaire" si les données montrent que, le produit est «hautement similaire» à un produit biologique déjà sur le marché.

Cette loi a été votée pour encourager l'innovation, mais elle offre aussi une possibilité pour la compétition entre les différents acteurs une fois les brevets expirés. « En effet, un biosimilaire ne peut pas être commercialisé avant l'expiration des 12 ans d'exclusivité pour le produit de référence. Ces protections d'exclusivité sont destinées à encourager la R&D biologique. Les brevets peuvent être contestés devant les tribunaux, mais pas les exclusivités. Il est important que l'exclusivité protégeant les données expire avant l'exclusivité de marché. Par conséquent, un fabricant de biosimilaires peut commencer ses travaux de développement pour assurer une entrée rapide de son produit sur le marché dès l'expiration d'exclusivité du biologique de référence. Enfin, l'exclusivité de marché de 12 ans est un type de police d'assurance, étant donné l'incertitude du contentieux des brevets, et est probablement nécessaire pour encourager l'innovation. » [29]

3 Europe [30]

Définition

- Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen (EEE)
- Les substances actives sont plus larges et plus complexes que pour les médicaments d'origine chimique.

Autorisation

- Lorsqu'une entreprise décide de développer un médicament dit « similaire » à un médicament de référence déjà autorisé dans l'EEE, elle doit le faire sur la base d'un dossier complet. En effet, non comme les génériques, les biosimilaires ne peuvent pas bénéficier d'une procédure simplifiée en prouvant simplement la bioéquivalence avec la spécialité de référence pour obtenir une AMM. Ils requièrent un dossier clinique complet.
- Des études de comparabilité doivent être fournies pour apporter la preuve justifiant la similarité avec le produit de référence déjà autorisé en Europe. Ce concept de biosimilarité repose sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (**Qualité**), pharmacodynamiques, toxicologiques (**Sécurité**) mais aussi cliniques (**Efficacité et Tolérance**).
- Un biosimilaire ne peut être approuvé qu'après l'expiration de la période d'exclusivité de 10 ans protégeant le brevet du produit de référence.

Cadre juridique

- Le cadre juridique nécessaire pour les médicaments biosimilaires a été adopté en Europe le 31 Mars 2004. Les biosimilaires ne peuvent être autorisés seulement après expiration de la période d'exclusivité protégeant le médicament biologique de référence. Le premier biosimilaire fut approuvé en Avril 2006 par la Commission Européenne suite à l'avis favorable donné par l'EMA.

Dossier d'enregistrement [6]

Concernant la procédure, les biosimilaires développés jusqu'à aujourd'hui sont des protéines recombinantes. A ce titre, conformément à la directive européenne 2011/83, ces produits **doivent être enregistrés selon la procédure dite centralisée** avec un examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA).

Une procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée. Cela aboutit à une seule AMM (RCP, notice et étiquetage communs aux 28 Etats Membres de l'Union Européenne et le même nom commercial), et donne donc un accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

Le dossier de demande d'enregistrement comprendra des données renseignant :

- La qualité pharmaceutique du produit, découlant du procédé de production qui aura été développé. Ces données de qualité seront par la suite comparées aux critères de qualité du médicament de référence, afin d'analyser les éventuelles différences en termes de structure moléculaire ou de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui de médicament de référence.
- Les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera de nouveau comparé avec celui du médicament de référence, grâce à des études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament, qui est quant à lui connu avec le médicament de référence, mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impacter le profil d'efficacité clinique.
- Enfin, un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le biosimilaire et le médicament de référence.
- Sur le plan de l'efficacité, il se peut que les critères d'évaluation utilisés pour le médicament de référence s'avèrent trop compliqués et peu sensibles pour détecter une possible différence. Le choix des critères de comparaison ne se fait donc pas uniquement en fonction d'une pertinence clinique directe mais aussi en fonction de l'aptitude du critère à distinguer des différences.
- Le dossier de demande d'AMM repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament biologique choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique (tandis que pour le produit générique de médicament classique, le dossier de qualité et l'étude de la bioéquivalence suffisent).

4 Évaluation des bénéfices et des risques [6]

Cette évaluation est menée à l'Agence Européenne du Médicament par les Etats membres de la communauté européenne. Deux pays sont désignés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays rapporteurs doivent fournir dans un délai fixé leurs conclusions qui seront soumises aux autres pays membres du comité pour qu'ils fassent leurs commentaires.

Enfin, dans un contexte d'assurance qualité, certains Etats Membres sont désignés pour effectuer une revue systématique de l'évaluation scientifique des Rapporteurs. Le CHMP, se prononce sur les conclusions des Rapporteurs et Co-rapporteurs, établit une liste de questions auxquelles le demandeur devra apporter une réponse satisfaisante. Le CHMP peut également s'appuyer sur les recommandations d'un groupe de travail dédié aux médicaments biosimilaires.

Une fois que le dossier aura été révisé, critiqué, et que le demandeur aura répondu aux interrogations, le comité émet un avis, éventuellement positif sur la demande, et propose un résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'EMA adresse ensuite le dossier à la Commission Européenne qui transformera l'avis positif en une AMM officielle qui sera valide pour la commercialisation dans les 28 Etats membres.

Exemple : Tevagrastim® [31]

Tevagrastim®, médicament biosimilaire contenant la substance active filgrastim, est un agent stimulant la production des globules blancs et est principalement utilisé en oncologie pour réduire le risque d'infections chez les patients traités par chimiothérapie. Le filgrastim est hautement similaire à la protéine humaine, à savoir le facteur stimulant les colonies granulocytaires (G-CSF).

En Septembre 2008, Tevagrastim®, qui a été développé conjointement par les laboratoires Teva et Ratiopharm, est devenu le premier biosimilaire G-CSF à être autorisé dans l'UE. Puisque Tevagrastim® a démontré un profil de qualité, efficacité et sécurité comparable avec la spécialité de référence Neupogen® des laboratoires Amgen, les bénéfices de ce médicament devaient donc être les mêmes. Par conséquent, ce produit a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament et s'est vu octroyé l'ensemble des indications thérapeutiques du Neupogen® d'Amgen.

Principe d'extrapolation [32]:

Les biomédicaments sont le plus souvent utilisés dans plus d'une indication thérapeutique. L'extrapolation de données d'efficacité et de sécurité clinique à d'autres indications du médicament de référence, qui ne sont pas spécifiquement étudiées pendant le développement clinique du biosimilaire est possible, sur la base d'une preuve globale de comparabilité fournie par les études de comparabilité physico-chimique, biologique et clinique avec le produit de référence et avec une justification scientifique adéquate. Ces indications sont accordées par l'EMA.

- L'EMA a approuvé en Septembre 2008 le Tevagrastim® comme le premier biosimilaire du Neupogen® en Europe
- L'EMA a octroyé à Tevagrastim® toutes les indications thérapeutiques du Neupogen®

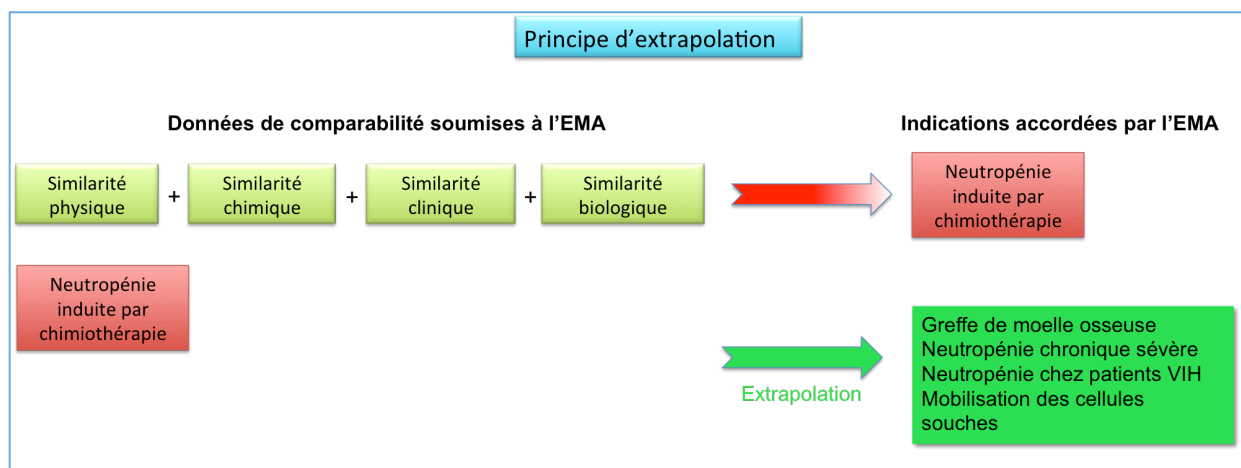


Figure 14 : Principe d'extrapolation des indications thérapeutiques pour le Tevagrastim® [31]

5 Suivi des médicaments biosimilaires et management du risque en Europe

De la même manière que pour tous les médicaments, la sécurité des médicaments biosimilaires est sujette à un suivi continu post autorisation. Chaque fabricant est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables signalés avec ces médicaments. C'est ce que l'on appelle le plan de gestion de risques (Risk Management Plan). Il est aussi tout à fait possible pour les patients de signaler eux-mêmes des effets indésirables soupçonnés [6].

En effet, les biosimilaires ne peuvent pas être autorisés selon les mêmes exigences que les génériques classiques. Bien que le biosimilaire et son biologique de référence puissent montrer une efficacité similaire, le biosimilaire peut cependant présenter un profil de sécurité très différent en terme de nature, gravité ou encore incidence des effets indésirables. L'enregistrement des biosimilaires requiert davantage de données que pour les génériques classiques. Les fabricants doivent démontrer l'efficacité et la sécurité du produit par des études précliniques et cliniques très approfondies. Par exemple, il aura fallu au laboratoire Ratiopharm plusieurs années de développement, requérant plus de 800 patients, avant d'obtenir l'autorisation de leur premier biosimilaire Ratiograstim® en 2008 [33].

Les données provenant des études cliniques pré-autorisation sont insuffisantes pour identifier toutes les différences potentielles. Par conséquent, la sécurité clinique des médicaments biologiques similaires doit être surveillée de façon continue durant la période post-autorisation tout en réalisant une évaluation du bénéfice-risque pour les patients. Le laboratoire fabricant du biosimilaire doit fournir à l'EMA un plan de gestion de risques (Risk Management Plan) ainsi qu'un programme de pharmacovigilance joint à sa demande d'autorisation, incluant une description des problèmes potentiels relatifs à la sécurité clinique associé au médicament biosimilaire, pouvant résulter de différences dans le process de fabrication avec le produit biologique de référence. La préoccupation principale relative à la sécurité clinique des biomédicaments (incluant les biosimilaires) est l'immunogénicité. La gestion des risques implique des méthodologies scientifiques pour identifier, évaluer, communiquer et minimiser les risques à tout au long du cycle de vie d'un médicament afin d'établir et de maintenir un profil bénéfice-risque favorable chez les patients. Le PGR pour les biosimilaires devrait se focaliser sur l'intensification des mesures de pharmacovigilance, identifier les risques d'immunogénicité et mettre en œuvre une surveillance post-marketing particulière. Bien que les DCI aient très longtemps servis d'outils très utiles pour la pharmacovigilance dans le monde entier, pour les biologiques, les DCI ne devraient pas être considérés comme le seul moyen d'identification des produits. Les médicaments biologiques doivent toujours être commercialisés avec un nom de marque ou la DCI suivi du nom du fabricant [34].

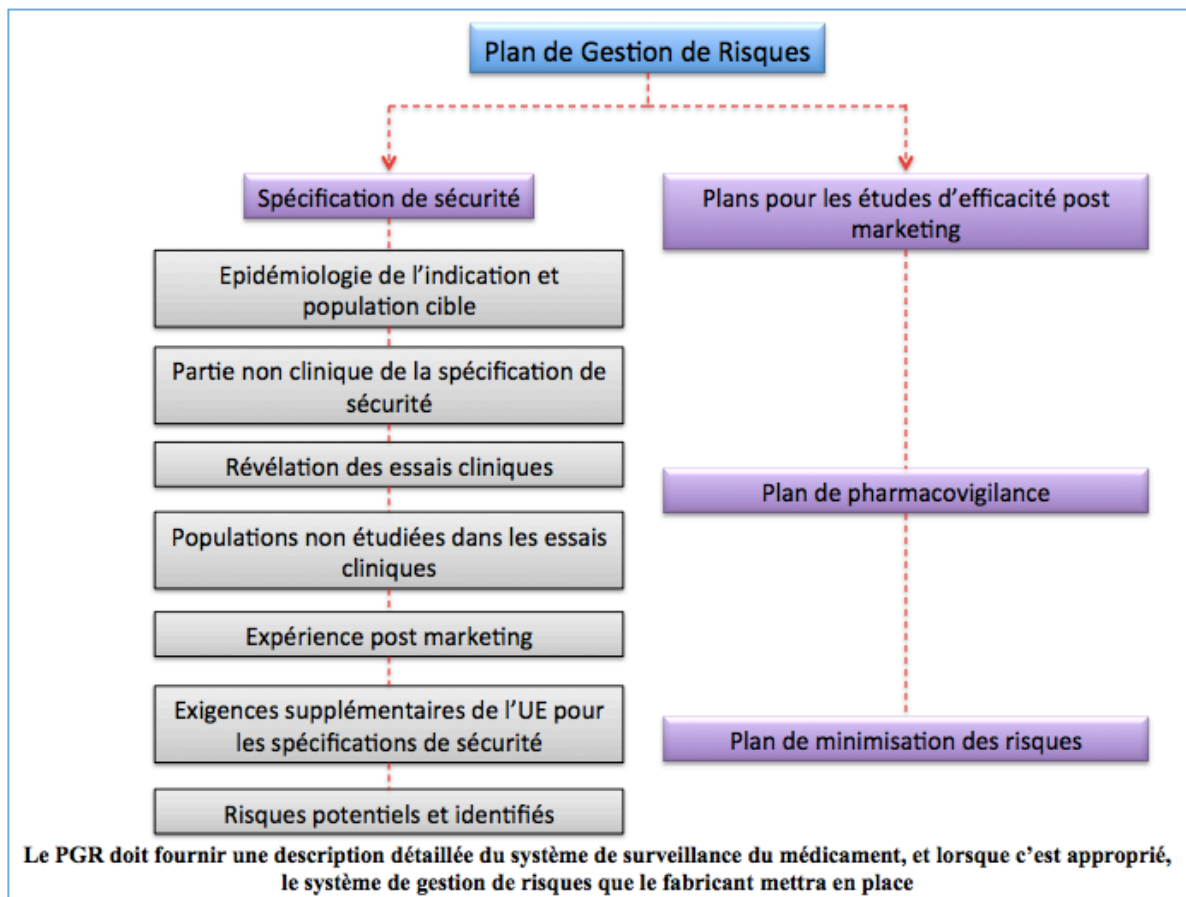


Figure 15 : Composition des plans de gestion de risque (PGR) [35]

Les autorités réglementaires compétentes analysent les données relatives à la sécurité qui sont saisies suite à des déclarations spontanées des professionnels de santé et des patients, ainsi que le système de surveillance de la sécurité mis en place par le laboratoire. En cas d'apparition d'alertes concernant un problème de sécurité, les agences de santé mettent en place des investigations et prennent des mesures appropriées.

6 Motivations et freins

A l'inverse des génériques classiques qui n'ont rencontré aucuns problèmes pour pénétrer le marché du médicament après l'expiration des brevets des médicaments de référence, les biosimilaires, vont quant à eux, faire face à de considérables obstacles dans leur volonté de vouloir concurrencer les bioblockbusters. Plusieurs facteurs devraient dissuader les fabricants de biosimilaires. Ils devront notamment surmonter quelques barrières, à savoir les

coûts d'entrée sur le marché très élevés, une complexité d'expertise, des essais cliniques pertinents à mettre en œuvre, les problèmes d'immunogénicité, les questions juridiques, les coûts relatifs au marketing et à la commercialisation, les stratégies de défenses des laboratoires détenteurs des brevets et enfin l'absence de substitution automatique. A contrario, le développement des biosimilaires est motivé par trois facteurs non négligeables ; les pressions sur la réductions des dépenses de santés exercées par les autorités de santé afin de réaliser des économies sur le long terme d'une part, les brevets de bioblockbusters qui tomberont dans le domaine public d'ici 2020 d'autre part, et enfin les budgets limités dans les marchés des pays émergents qui favoriseront le développement des biosimilaires comme des alternatives plus abordables et rentables que les médicaments biologiques de référence.

6.1 Motivations

6.1.1 Chute des brevets [29]

Malgré l'incertitude qui règne autour des médicaments biosimilaires, il existe cependant d'énormes opportunités commerciales. En effet, le montant global des ventes des médicaments biologiques était de 170 milliards US\$ en 2012 et il est estimé à plus de 200 milliards US\$ pour 2016. D'après l'institut IMS Health, le marché pharmaceutique américain a régressé pour l'année 2012, mais les dépenses sur les médicaments de spécialité (majoritairement les biologiques) ont augmenté de plus de 20%, jusqu'à 40% en 2014. Il y a plus de 45 anticorps monoclonaux sur le marché qui génèrent des revenus de plus de 40 milliards US\$. Il n'y a actuellement aucun biosimilaire d'anticorps monoclonal commercialisé en Europe ; cependant, 2 ont reçu une autorisation de la part de l'EMA et devraient être commercialisés cette année, lorsque leurs brevets tomberont dans le domaine public.

D'ici 2020, il est estimé que plus de 100 milliards US\$ de ventes de biomédicaments verront leur brevets expirer d'ici 2020. Entre 2009 et 2019, seulement aux US, plus de 50 milliards US\$ de la valeur du marché des biologiques tombera dans le domaine public. A titre d'exemple, Genentech (Roche) risque de perdre plus de 10.7 milliards US\$ de ventes avec l'expiration des brevets de ses 3 produits phares, à savoir Avastin®, Herceptin® et Rituxan®.

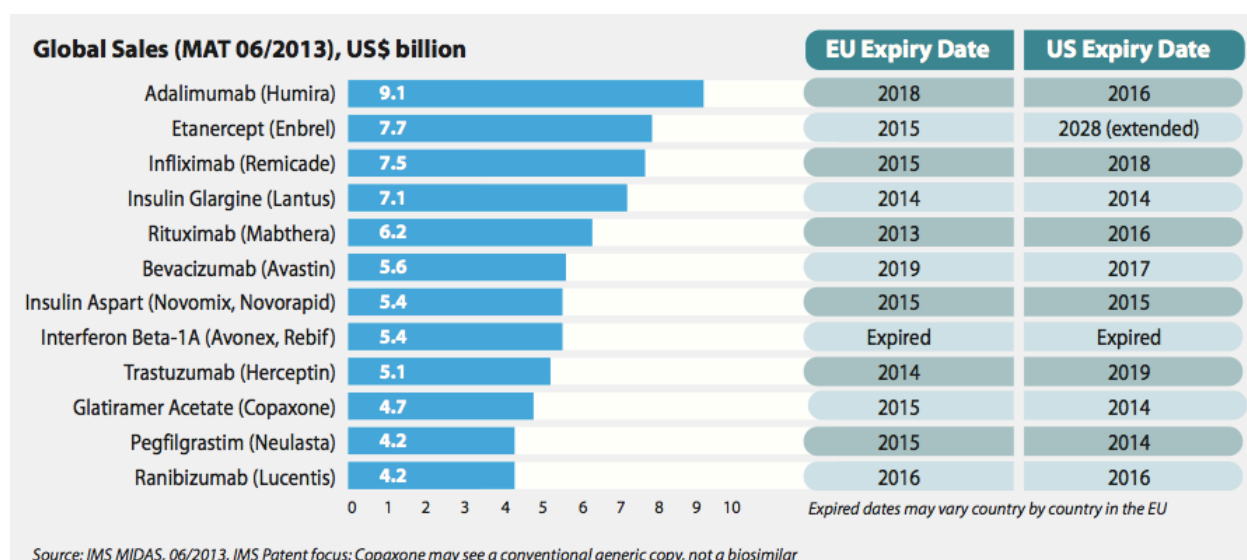


Figure 16 : Principaux bioblockbusters (Chiffres d'affaires et dates d'expiration) [20]

Une des motivations clé pour le développement des biosimilaires réside dans le fait qu'il s'agit d'une alternative de soins abordable par rapport aux biomédicaments originaux. Ceci est amplement dû au fait de la réduction des essais cliniques, ce qui conduit donc à une augmentation de l'accès aux soins à haute valeur ajoutée pour les patients [36].

D'après le fabricant SAFC, plus de 860 biosimilaires seraient en développement. Il est plus facile de copier que de créer, par conséquent, les biosimilaires ont une plus grande chance d'arriver sur le marché et sont cependant moins risqués que les médicaments de marque. En somme, l'investissement des biologiques est plus conséquent que pour les biosimilaires et la probabilité de succès est plus faible. Les bilans R&D des industries pharmaceutiques révèlent qu'aux alentours de 95% des projets ne voient jamais le marché. Le coup moyen de développement d'un nouveau médicament biologique était estimé au mois de Décembre 2012 à environ 1.9 milliards US\$. De plus, seulement un médicament sur dix qui est approuvé devient un succès commercial et obtient le titre de blockbuster avec un temps moyen d'obtention de l'AMM estimé à 13,5 ans.

Puisque le marché pour nombre de biomédicaments est important, et tout spécialement pour les anticorps monoclonaux, il y existe une réelle motivation pour les fabricants de biosimilaires à essayer de pénétrer le marché. En effet, arriver à accrocher 5% de parts de marché d'un médicament générant 1 milliard US\$ pourrait engendrer un excellent retour sur investissement. Malgré le risque inhérent, les biosimilaires ont le potentiel de dépasser les

niveaux de référence de tous les autres types de R&D, ce qui est une des principales raisons à l'augmentation des alliances ces cinq dernières années.

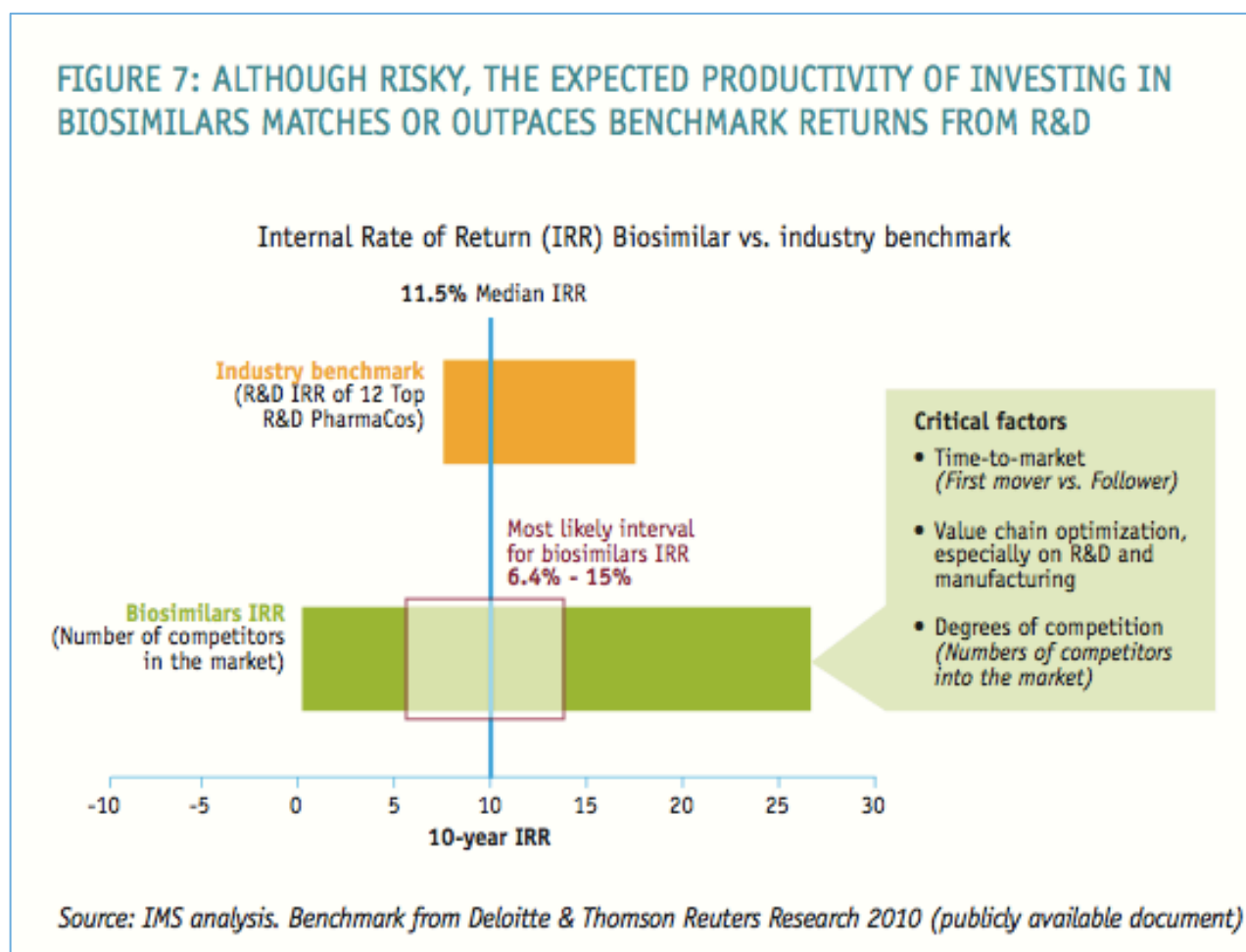


Figure 17 : Taux de rentabilité interne (TRI) Biosimilaires versus industries de référence [25]

Malgré les risques importants, le retour attendu d'investir dans les biosimilaires pourrait égaler ou dépasser les rendements de référence de la R&D de l'industrie pharmaceutique classique. En effet, simuler le taux de rentabilité interne potentiel d'un investissement dans un projet biosimilaire à comparer à un projet pharmaceutique classique pourrait effectivement donner un TRI (ou IRR) plus important (entre 6,4% et 15%) que développer un nouveau biomédicament de marque (TRI = 11,5%). Par ailleurs, les biosimilaires peuvent répondre aux stratégies des différents profils d'entreprises, comme cela a été démontré par l'engagement dans ce secteur par différents acteurs, à savoir les laboratoires innovants, les firmes génériques ou encore d'autres acteurs de l'industrie. Ces

nouvelles thérapies offrent une source de rendements financiers à long terme, une opportunité d'aborder le problème de la diminution de la productivité des pipelines et une base pour la construction de nouvelles plateformes R&D pour l'avenir [25].

6.1.2 Les marchés émergents

De manière aussi toute importante, les biosimilaires vont permettre l'accès aux soins pour les marchés émergents à croissance très rapide (Brésil, Chine, Inde etc.) où de nouveaux segments de patients sont faciles à pénétrer. L'énorme potentiel des marchés émergents est une réelle motivation et pour beaucoup d'entreprises une raison d'investir dans les biosimilaires malgré les hautes barrières financières à court terme [25].

A ce jour, les fabricants de biosimilaires visent principalement ces marchés émergents en pleine croissance, car contrairement à l'Europe, le Japon ou encore les US, la réglementation concernant ces produits n'est encore pas très bien établie. Les AMM sont donc plus faciles à obtenir et notamment grâce aux faibles exigences concernant la conduite des essais cliniques. Nous retrouvons principalement des petites entreprises qui n'ont pas les ressources et les capacités exigées pour commercialiser des biosimilaires dans des marchés régulés comme l'Europe ou les US. Les produits seront certes moins chers, cependant, il subsiste tout de même un risque non négligeable pour les patients [37].

Dans ces pays, bien que le potentiel en terme de volume soit très significatif, le facteur déterminant de succès est bien évidemment le prix, car les coûts de fabrication sont très élevés et les gouvernements ainsi que les assurances ont une faible volonté et capacité à payer. En Inde, un sondage des médecins de la part de la société Deloitte a montré qu'ils étaient prêts à prescrire en première intention des thérapies biosimilaires à conditions qu'ils leur soit offert un rabais de 60 à 70%. Fabriquer des médicaments biologiques de qualité engendre des coûts élevés. Des techniques de production moins chères par approvisionnement de substances actives moins chères et des économies d'échelles fourniront un avantage temporaire. Mais les entreprises ont besoin de mettre l'accent sur la croissance du marché par des techniques novatrices d'accès aux soins pour les patients. Dans certains marchés émergents comme l'Inde et la Chine, on améliore l'accès physique (distribution, stockage etc.). Dans d'autre marché comme le Mexique ou l'Afrique du Sud, on sensibilise les médecins ainsi que les patients sur la qualité et l'efficacité des biosimilaires. Cette notion de qualité est d'autant plus

importante dans les pays émergents, qu'il y a récemment eu de très fortes incidences concernant les problèmes liés à la qualité des biosimilaires. C'est notamment à ce sujet que les entreprises innovantes doivent tirer parti de leurs réputations en terme de qualité pour gagner la confiance des médecins ainsi que des patients. Certains gouvernements, comme la Chine, Russie et le Brésil, exploitent de manière proactive la puissance des grandes marques via leur politiques, afin d'obliger les grands groupes pharmaceutiques à former des partenariats avec les acteurs locaux.

Finalement, les entreprises doivent être stratégiques quant aux ères thérapeutiques dans lesquelles elles veulent se lancer. En fonction de la chronicité des traitements, le profil bénéfice/risque de switcher un traitement de référence par le biosimilaire variera. Pour des traitements chroniques, comme les soins palliatifs, il y a une plus faible volonté de payer. Pour les traitements plus actifs et de courte durée, le sondage réalisé par la société Deloitte montre que les médecins se fient plus à la prévisibilité en terme de sécurité et d'efficacité que les biomédicaments de marque offrent [2].

6.1.3 Pressions sur la réduction des coûts et économies potentielles

Les coûts annuels des traitements pour des médicaments classiques sont assez faibles, se situant aux alentours de 6 500\$ pour le Zyprexa® (Olanzapine) par exemple dans le traitement des troubles bipolaires. Concernant les biomédicaments c'est une tout autre histoire. En effet les coûts annuels de traitement varient de 10 000\$ pour l'Aranesp® (EPO) d'Amgen à plus de 100 000\$ annuel pour l'Herceptin® (Anticorps monoclonal) de Roche. Les autorités de santé ainsi que les gouvernements souhaitent donc réaliser des économies autant que possible tout en favorisant l'innovation. C'est pour cela qu'aujourd'hui ces organismes incitent à la compétition et permettent notamment le développement des biosimilaires. Ces traitements permettront de donner accès à des soins de très haute qualité à des coûts plus réduits. L'amélioration de l'accessibilité aux soins par l'utilisation des biosimilaires est bien réelle. A titre d'exemple, l'introduction sur le marché Allemand du biosimilaire de l'EPO a permis de réaliser des économies annuelles de plus de 60 millions € (-17,3%) dans sa première année de commercialisation. Il a été estimé qu'en Allemagne, l'utilisation des biosimilaires pourrait contribuer à eux seuls à des économies de plus d'1 milliard € à partir de 2017. En 2020, le montant de ces économies pourrait s'élever à plus de 8 milliards €.

La différence de prix entre le biomédicament de référence et le biosimilaire dépend des coûts relatifs au développement. Les biosimilaires vont pouvoir offrir des prix plus faibles que les médicaments originaux, en partie grâce à l'efficacité des procédés de fabrication et d'autre part avec la réduction des coûts du programme de développement. Les plus grandes économies résulteront probablement des programmes d'essais cliniques, puisqu'un biosimilaire (contenant une substance active bien connue et bien utilisée), nécessitera moins de données cliniques pour l'obtention de son approbation. Cette différence de prix devrait conduire à un déblocage nécessaire et significatif de fonds pour les soins de santé. Les gouvernements nationaux devraient mettre en place des mesures pour encourager et stimuler l'adoption des biosimilaires. De telles politiques augmenteront l'accès aux biosimilaires et contribueront à de grandes économies pour les systèmes de soins [38].

Aux US, les données datant de 2011 sur les dépenses nationales de santé révèlent que l'utilisation des médicaments génériques a permis aux Américains, au contribuable, au gouvernement fédéral, aux états et ainsi que tous les autres payeurs de réaliser des économies de plus de 1000 milliards US\$ sur la décennie de 2002 à 2011. Rien qu'en 2011, les génériques ont permis d'économiser plus de 193 milliards US\$. Cela représente une augmentation de plus de 20% par rapport à l'année 2010 qui représentait quant à elle 158 milliards US\$ d'économies. Cette augmentation extraordinaire en terme d'économie a été permise par la mise sur le marché de génériques de plusieurs blockbusters comme Zyprexa® (Olanzapine), Levaquin® (levofloxacin), Advair Diskus® (propionate de fluticasone), Concerta® (methylphenidate) et le Lipitor® (atorvastatine).

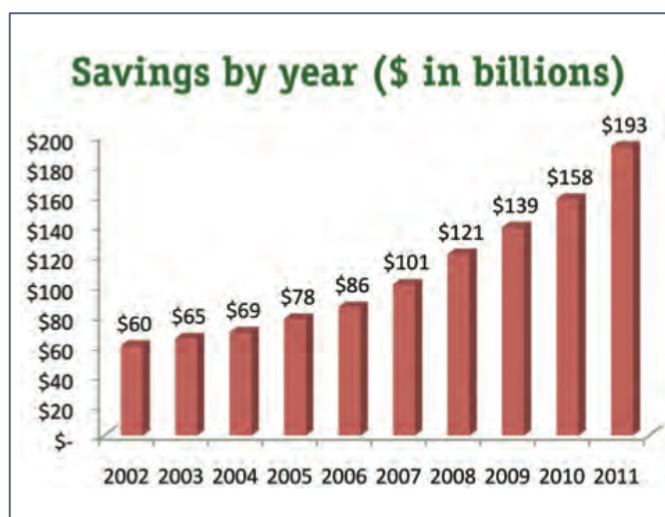


Figure 18 : Economies réalisées aux US avec les génériques de 2002 à 2011 [39]

Parallèlement à l'accélération des économies liée à l'utilisation des génériques, la confiance des consommateurs (patients) augmente aussi de plus en plus notamment en terme de sécurité et d'efficacité des génériques. Le taux global d'utilisation des génériques en 2011 était d'environ 80% aux US, signifiant que plus de 3,2 milliards sur le total des 4 milliards de prescriptions médicales (marques et génériques) éditées aux US ont été dispensé par l'utilisation des génériques.

Ce taux global d'utilisation des génériques comprend tous les médicaments soumis à prescription, même ceux qui sont disponibles seulement sous des noms de marque. Lorsqu'on regarde l'univers des médicaments pour lesquels la marque et la version générique sont disponibles, les consommateurs ont choisi l'alternative du générique dans 94% des cas en 2011. L'acceptation écrasante par les consommateurs, les patients et les professionnels de santé atteste de la similitude et de la sécurité des médicaments génériques approuvés par la FDA [39].

Les résultats obtenus en terme d'économies avec l'utilisation des génériques classiques peuvent être transposé pour le marché des médicaments biologiques. L'autorisation des biosimilaires a permis d'apporter la compétition nécessaire dans le marché des biologiques afin de diminuer les coûts de traitements et permettre aux patients ainsi qu'aux systèmes de soins de réaliser des économies importantes pour ces thérapies à haute valeur ajoutée. En 2008, le Congressional Budget Office (CBO) a estimé que les Américains réaliseront des économies cumulées de plus de 25 milliards US\$ d'ici 2018 par l'utilisation des biosimilaires.

D'après les mêmes prévisions, la pénétration des biosimilaires devrait atteindre 10% du marché des biologiques aux US d'ici 2018. En 2012, les ventes mondiales de biosimilaires représentaient à peine 700 millions US\$, mais d'après plusieurs sources, ces ventes pourraient atteindre 5 milliards US\$ en 2017. Sur *la figure 19*, les chiffres présentés en terme d'économies réalisées paraissent élevés à première vue, mais en réalité ils ne représentent que de faibles économies en pourcentage du marché total. Ils n'affecteront que très faiblement la croissance rapide du marché des biologiques aux US qui était de 58 milliards US\$ en 2010 et estimé à plus de 94 milliards US\$ en 2018 après l'impact des biosimilaires. D'après plusieurs études, les économies prévisionnelles seraient de 42 milliards US\$ à 108 milliards US\$ pour les plus optimistes sur la première décennie de commercialisation des biosimilaires. Le CBO a estimé que la compétition engendrée avec l'arrivée des biosimilaires va permettre une réduction des prix pour les traitements à haute valeur ajoutée. Les réductions de prix seront

dans un premier temps de 25% par rapport au biologique de référence, et après quelques années de commercialisation, le rabais devrait se situer aux alentours de 40%. Ces économies seront bientôt inestimables d'autant plus que les dépenses dans les médicaments biologiques continuent d'augmenter. Alors que les dépenses pour les médicaments traditionnels ont augmenté de 1,2% en 2011, les dépenses pour les biologiques ont cru de plus de 7%. Ce marché qui valait 120 milliards US\$ en 2011, 200 milliards US\$ en 2015, est estimé à plus de 250 milliards US\$ en 2020 [39].



Figure 19: Economies prévues avec l'utilisation des biosimilaires aux Etats-Unis

6.2 Freins

6.2.1 Coûts d'entrée élevés

Actuellement, les coûts de production d'un biosimilaire sont estimés aux alentours de 100 millions d'euro pour une seule indication. Pour les produits ayant plusieurs indications, comme les thérapies utilisées en oncologie, les coûts de développement d'un biosimilaire pourraient être bien plus élevés si la FDA, l'EMA ou encore les médecins exigeaient des essais cliniques pour chaque indication. De plus, fabriquer des biologiques requiert des investissements conséquents en terme d'usine de production contrairement aux médicaments classiques. Le coût de production des médicaments génériques est assez faible car il est très facile de se procurer les matières premières pour la synthèse du principe actif. De plus, aucune expertise n'est nécessaire pour la production de tels produits et ceci est facilement transférable d'un produit à un autre.

A l'inverse, la fabrication de médicaments biosimilaires est beaucoup plus coûteuse et doit

être personnalisée pour chaque molécule. Une fois commercialisés, les biosimilaires seront plus coûteux à commercialiser, vendre et surveiller que les génériques classiques. De plus, le faible taux d'interchangeabilité et de substitution au niveau de la pharmacie de ville, combiné à une administration réalisée par les médecins, les fabricants de biosimilaires devront redoubler d'efforts pour activement promouvoir leurs produits. Cela engendrera des coûts énormes et nécessitera des capacités commerciales.

6.2.2 Complexité d'expertise

Une des barrières les plus importantes pour les biosimilaires, est la complexité de fabrication. Les entreprises possédant de l'expérience dans la fabrication et notamment dans celle des biomédicaments, comme Amgen et Biogen Idec, auront un avantage considérable par sur les nouvelles entreprises novices dans ce domaine. Par conséquent, les entreprises les plus expérimentées devraient dominer le marché, ce qui est une raison pour les différentes alliances que nous avons pu voir ces dernières années et qui permettront à ces entreprises de devenir des compétiteurs plus sérieux.

Comme nous l'avons vu avec le cas de l'Epex®, les médicaments biologiques ainsi que les similaires sont très sensibles aux moindres variations dans le processus de fabrication. Réaliser un produit suffisamment uniforme est difficile et très onéreux, parfois même entre différents lots du même médicament. Cela peut conduire à une entrée dans le marché difficile et donc décourager les acteurs potentiels. Pour toutes ces raisons, produire un biosimilaire requiert une forte expertise scientifique. Les entreprises telles Amgen ou Hospira ont un réel avantage dans ce domaine d'activité.

En 2009, Samsung a annoncé un investissement dans les biosimilaires de plus de 390 millions US\$ sur 5 ans. Samsung pense avoir un avantage compétitif dans la fabrication de tels produits. Giles Cottler, Président de SAFC, a déclaré que : « les grandes entreprises pharmaceutiques entrant dans le secteur des biosimilaires, tout en continuant dans le secteur de l'innovation, auront probablement plus de chance de réussir à cause de la complexité au niveau de la propriété intellectuelle, des process, et de la complexité de produire un biosimilaire. » [29]

Les grosses entreprises domineront probablement le marché car elles sont capables de fournir leur expertise en marketing, ventes, R&D et production.

6.2.3 Essais cliniques

Une autre barrière à laquelle vont se confronter les acteurs du marché des biosimilaires, est la difficulté de convaincre des patients pour s'engager dans des essais cliniques. Les patients peuvent être réticents à participer à de tels tests, surtout lorsqu'il s'agit de pathologies très sérieuses, car seulement certains d'entre eux recevront le biosimilaire plutôt que d'être sûrs de recevoir le médicament biologique de référence en dehors des essais cliniques. Par exemple, pour une patiente atteinte d'un cancer du sein, il est peu probable pour elle d'être incluse dans un essai clinique pour lequel le choix est Herceptin® ou un biosimilaire, qui peut ou peut ne pas fonctionner.

Parce que de nombreuses entreprises tentent de développer le même biosimilaire, il est très difficile pour elles de réunir assez de volontaires pour des essais cliniques car ils sont en concurrence pour la même population ciblée. D'après des interviews données à des industriels, certaines entreprises de biosimilaires ont rencontré des difficultés pour se procurer le médicament de référence pour les essais cliniques, et quand elles le pouvaient, cela était souvent très onéreux.

6.2.4 Questions juridiques

Les facteurs légaux, tels que les brevets ainsi que les secrets de commercialisation, sont une autre barrière d'entrée pour les biosimilaires. Un industriel d'une entreprise fabricant des médicaments biologiques et des similaires a déclaré que l'incertitude dans ce secteur empêche les entreprises sans « poches profondes » d'entrer dans ce marché.

Aux Etats-Unis, la FDA a reçu treize demandes d'informations de la part d'entreprises envisageant une possible entrée dans le marché des biosimilaires à la mi-janvier 2013, mais aucun dossier n'a été soumis. Même après qu'un dossier soit soumis auprès de la FDA, il n'y a aucune garantie qu'il sera approuvé. Il y a un décalage considérable entre la demande et l'approbation. Le premier biosimilaire aux US vient seulement de recevoir son autorisation. Il s'agit du Zarxio® (Filgrastim), des laboratoires Sandoz, biosimilaire du Neupogen® d'Amgen.

6.2.5 Substitution [37]

De part leur nature très complexe, les biosimilaires ne bénéficient pas d'une substitution automatique et d'une interchangeabilité comme l'ont connu les génériques classiques, ce qui

ne joue pas en leur faveur pour leur entrée sur le marché. Pour les génériques classiques, les prescriptions médicales sont automatiquement substituées au niveau de la pharmacie de ville, et actuellement, entre 85 et 90% du marché des médicaments classiques est représenté par les génériques. Aux US, dès la première année après la chute du brevet, le médicament princeps est substitué à plus de 90% et sans aucune promotion de la part des médecins. Il a fallu beaucoup de temps aux génériques pour atteindre une telle part de marché. Il aura fallu aussi un certain temps pour les médecins ainsi que pour les organismes payeurs pour accepter les génériques, comme ce sera probablement le cas pour les biosimilaires.

Le fait que ces nouveaux médicaments soient similaires et non identiques aux produits de référence rendra la substitution beaucoup plus compliquée. Les médecins administrant eux-mêmes les biomédicaments à leur patients sont très réticents quant à changer la thérapie de référence par le biosimilaire. A cause des différences existantes entre le produit innovant et le biosimilaire, il existe un risque non négligeable pour le patient de déclencher une réponse immunitaire. Les médecins ne prendront pas le risque de changer la thérapie de leurs patients déjà traités et donc de les exposer à ces risques d'immunogénicité simplement pour des raisons d'économies de dépenses de santé. Il faudra par conséquent mettre davantage l'accent sur la communication envers les praticiens, ce qui n'était pas le cas avec les génériques, réduisant ainsi l'importance de la substitution automatique dans une certaine mesure. Les biosimilaires connaîtront de plus grandes parts de marché lorsque les médecins et les patients seront plus familiers avec eux, aussi en partie à cause des pressions exercées par les autorités afin de réduire les dépenses de santé.

6.2.6 Faible base de compétition

D'un très haut point de vue, les produits de biotechnologies peuvent entrer en compétition sur deux aspects ; la différenciation et le prix.

Parce que les biosimilaires se revendiquent être équivalents avec les biologiques de référence, en terme de qualité, sécurité et efficacité, il n'est donc pas possible de les différencier selon ces attributs. Par conséquent, la dernière stratégie pour être compétitif et de rivaliser sur le prix.

Dans le secteur des médicaments classiques, les princeps rivalisent très rarement avec les génériques au niveau du prix étant donné que la substitution automatique au niveau de la pharmacie de ville se fait indépendamment du fait qu'il y ait une concordance des prix ou

non. Aux US, la réduction du prix du générique par rapport au princeps est en moyenne de 85%, bien que certains génériques, avec des coûts de production très faibles par rapport à leur équivalent princeps, peuvent atteindre des niveaux de rabais allant jusqu'à 95%. Le bureau chargé du budget aux Etats-Unis, estime que le rabais du prix des biosimilaires par rapport au biologique de référence se situera entre 20 et 25% la première année, pouvant grimper jusqu'à 40% dans les quatre années suivant son lancement. Pour cette nouvelle génération de médicaments, il faut s'attendre à voir les laboratoires propriétaires des produits innovants, rivaliser de façon très agressive sur les prix pour garder leurs parts de marché et continuer à vendre leurs produits. Moins la réduction de prix est importante pour les biosimilaires, plus il est possible pour les marques de maintenir des parts de marché à un prix plus faible, mais néanmoins toujours profitable. L'expérience des biosimilaires en Europe et aux US a montré la volonté des laboratoires innovants, dans la plupart des cas, de réduire les prix de leurs médicaments afin de diminuer l'écart de prix et conserver le remboursement. Sans la capacité d'établir un leadership sur les prix, la pénétration des biosimilaires dans ces marchés a été très limitée.

De plus, nous pouvons nous attendre à ce que les médicaments de marque se différencient sur leur qualité, appuyée par leur bilan établi en terme de sécurité du produit et uniformité de production comparé au biosimilaire qui est un produit récent et qui ne bénéficie pas d'un tel recul. C'est pour cela que nombre de médecins ont une plus grande confiance envers les médicaments de marque que les biosimilaires, car ils ont été testés cliniquement, commercialisés sur un grand nombre de patients et depuis longtemps. Puisque la FDA et l'EMA ne garantissent pas la stricte similitude du biosimilaire par rapport au biologique de référence, il est tout à fait concevable que le processus de fabrication du biosimilaire ne puisse pas être cohérent et que des incidents de sécurité puissent émerger après la commercialisation. Pour les médicaments classiques, il est reconnu que les génériques aient une sécurité et efficacité identiques par rapport aux princeps. Par conséquent, les prescriptions médicales sont automatiquement substituées au niveau de la pharmacie de ville. Si la différence de prix entre le biosimilaire et le médicament de marque est faible, alors les médecins préféreront rester sur les produits reconnus comme étant les plus sûrs, d'autant plus que ces médicaments servent à traiter des pathologies très lourdes.

Etant donné les hautes barrières d'entrée, l'acceptation des biosimilaires fut assez lente dans la plupart des marchés. Cependant, ils ont quand même rencontré un certain succès dans les marchés cibles. En effet, lorsque le biosimilaire de l'EPO fut lancé en Allemagne en 2007, il a

accroché pas moins de 60% des parts de marché du produit de référence dans les deux premières années, avant que cela se normalise en 2009.

	Génériques classiques	Biosimilaires
Prix	Avantage	Egal
Efficacité	Egale	Egale
Sécurité	Egale	Egale
Qualité	Egale	Inconvénient
Position concurrentielle globale	Favorable	Défavorable

Tableau 4 : Eléments de compétition entre le générique et le biosimilaire [37]

6.2.7 Stratégies de défenses des laboratoires innovants [25] [29]

Voyant que les biosimilaires pénètrent petit à petit sur le marché et viennent accrocher les parts de marché de leurs médicaments, les laboratoires innovants mettent en place des stratégies de Lifecycle Management pour limiter la pénétration des biosimilaires dans les marchés les plus avancés. Pour se défendre, ces entreprises ne décident pas d'entrer dans le secteur des biosimilaires, mais plutôt de développer des versions améliorées de leurs premières générations de produits biotechnologiques, que l'on appelle des « biobetters » ou « biosupérieurs ». Ces secondes générations de produits ont subi quelques modifications, une pegylation par exemple, ou tout autre changement dans la formulation permettant de réduire la fréquence des programmes d'administration, d'améliorer la praticité d'administration ou bien d'être plus sûrs. Les laboratoires innovants désirent amener sur le marché de tels produits afin d'obtenir des extensions de brevets, obtenir une nouvelle exclusivité et donc d'établir ces biobetters comme des standards de soins. D'autres stratégies pour limiter la pénétration de biosimilaires incluent une réduction des prix, la protection des brevets, les extensions de brevets, mais aussi les secrets de fabrication.

Nous pouvons citer l'exemple de Roche qui est actuellement en train de développer une nouvelle formulation sous-cutanée du MabThera®, l'obinituzumab (GA 101) qui réduirait le temps d'injection de 2,5 heures à 5 minutes. De plus, d'après les essais de phase III, le (GA 101) a significativement amélioré la survie sans progression chez des patients souffrant de

leucémie lymphoïde chronique (LLC) [40]. La FDA a désigné cette nouvelle thérapie comme une avancée technologique. Ce médicament pourrait bien être commercialisé avant l'arrivée du biosimilaire du Rituxan®.

Le laboratoire Amgen a lui aussi rencontré un franc succès avec le lancement de ses biobetters Aranesp® et Neulasta®, versions de seconde génération des médicaments Eupogen® et Neupogen® respectivement. De façon plus durable, les laboratoires innovants ont établi de très fortes relations avec les médecins, les KOLs et les patients, basées sur des services, des développements cliniques ainsi que des investissements. Ces éléments représentent un véritable frein auquel les biosimilaires devront faire face.

La disponibilité d'un biosimilaire supérieur de seconde génération pourrait significativement diminuer la demande pour un biosimilaire inférieur de première génération. En outre, un prix proche du biosimilaire de seconde génération par rapport à celui de première génération pourrait aider le médicament biologique de référence à garder le contrôle du marché. Par exemple, Neulasta®, version de seconde génération du Neupogen® (Filgrastim) a un coût de cycle de traitement unique de 3400 US\$ par rapport à Neupogen® qui est de 6000 US\$. Cela représente environ 40% de réduction. Les biosimilaires ne pourront pas rivaliser avec de tels biobetters si leur rabais n'excède pas 30%.

Les litiges au niveau des brevets, tout particulièrement aux US, où la législation requiert une divulgation des informations relatives au brevet de la part du fabricant de biosimilaires, peut aussi retarder ou dissuader l'entrée des biosimilaires sur le marché.

Pour conclure, ce que nous pouvons retenir avec les stratégies mise en place par les laboratoires innovants avec le développement des biobetters, sont que les coûts et les risques relatifs au développement des biosimilaires sont plus proches de ceux d'un médicament de marque innovant. Cependant, les revenus potentiels ne sont pas assez élevés pour justifier l'investissement.

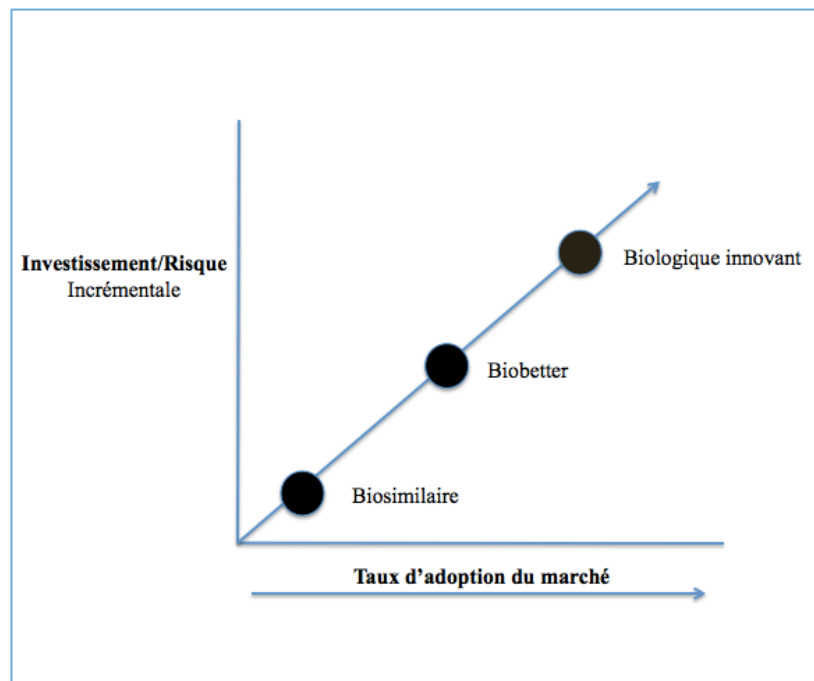


Figure 20 : Risques et vitesse d'adoption des biosimilaires [37]

- Les biobetters nécessitent un risque d'investissement plus important que les biosimilaires
- Les biosimilaires ont un taux d'adoption plus faible que les biobetters car les médecins et les patients se méfient de leur efficacité.
- Les biobetters peuvent compter sur leur innovation pour pénétrer le marché plus rapidement.

Malgré tous les freins au développement des biosimilaires, il existe tout de même beaucoup de motivations et notamment celle de réaliser des économies pour les patients ainsi que pour les organismes payeurs. Les acteurs potentiels dans ce nouveau marché sont des entreprises majoritairement situées aux Etats-Unis. Ce pays sera donc déterminant dans la croissance et le succès des biosimilaires.

7 Modèle économique à moindre degré de risque

Entrer dans le secteur des biotechnologies n'est pas une tâche facile pour les entreprises ainsi que pour les investisseurs. En effet, contrairement aux médicaments classiques présentant un faible pouvoir innovant et donc des risques très négligeables pour les

entrepreneurs et les investisseurs, les biomédicaments quant à eux, se classent plutôt dans la catégorie des médicaments ultra innovants. Jouer dans ce secteur, implique des coûts astronomiques pour le fabricant mais aussi des risques élevés pour les investisseurs. La complexité inhérente à l'innovation et le manque de visibilité des projets technologiques dans le secteur des biotechnologies constituent deux freins majeurs quant au développement de ce secteur en France. Ces freins sont amplifiés par le fait qu'aujourd'hui, il existe une tolérance zéro pour l'échec dans le domaine du capital investissement. Cette situation est très difficile pour les entrepreneurs biotechnologiques français qui possèdent une réelle force d'innovation mais très peu de fonds ou d'expertise pour voir leurs projets arriver jusqu'à la commercialisation.

L'aspect le plus critique pour ces entreprises n'ayant pas forcément une ligne conductrice viable, est la difficulté rencontrée par les investisseurs à évaluer le risque économique des projets associés à l'innovation. Cela entraîne donc de grandes contraintes pour ces bioentreprises dans leur désir de mobiliser des financements privés. Ce risque explique donc le taux de mortalité élevé des projets biopharmaceutiques et a donc un impact direct sur la qualité de la R&D en France. Le modèle économique sur lequel s'étaient appuyées les entreprises biotechnologiques depuis plus de 30 ans s'effondre peu à peu notamment à cause du fait que ces entreprises n'arrivent pas à répondre aux exigences et aux attentes des investisseurs privés. Ce modèle a clairement montré ses limites. En effet, de nos jours, seulement un nombre très limité d'entreprises biotechnologiques ont réussi à atteindre une taille nécessaire pour devenir auto-suffisantes, leur permettant ainsi de réaliser des économies d'échelle nécessaires au développement de leur bases technologiques par un meilleur amortissement des coûts de recherche, qui s'avèrent de plus en plus élevés. La priorité actuelle pour les entreprises de biotechnologie réside dans l'accès aux capitaux pour prétendre à une croissance rapide, cependant, l'incertitude technologique associée aux multiples échecs en phase clinique a rendu les investissements encore plus risqués.

Le point critique de tout projet biotechnologique, outre le nombre élevé d'acteurs et la complexité technologique, est l'écart entre le temps nécessaire à la mise sur le marché d'un produit et les attentes à court terme des investisseurs. C'est pour cela que grand nombre d'entreprises ont du ajuster leur modèle économique afin de mieux maîtriser les risques et par conséquent donner plus d'assurance aux investisseurs. Un investissement acceptable pour un investisseur repose sur trois conditions : *des risques maîtrisés, un horizon de liquidité acceptable et une rentabilité plausible.*

Une des entreprises réussissant le mieux actuellement dans ce domaine et réunissant toutes les conditions est l'entreprise TEVA. Grâce à la vente de médicaments génériques, TEVA a réussi à obtenir une trésorerie très conséquente lui permettant d'acquérir des candidats médicaments en phase clinique et de financer leur développement [27].

Maintenant que nous avons compris que les biosimilaires étaient un modèle économique moins risqué pour les entreprises que les biomédicaments innovants, voyons maintenant les différents acteurs dans ce marché et les stratégies abordées.

8 Acteurs des biosimilaires et leurs stratégies

Dans les marchés très réglementés comme l'Europe, l'Amérique du Nord, le Japon et l'Australie, trois gros acteurs se partagent massivement les parts de marché. Il s'agit de la firme générique Sandoz, filiale du groupe Suisse Novartis, Hospira et enfin le génériqueur Israélien Teva.

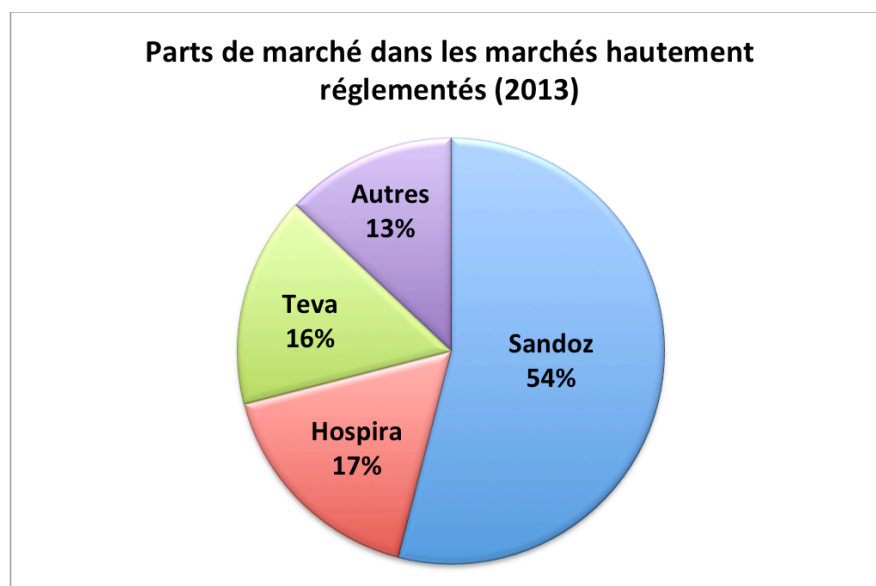


Figure 21 : Parts de marché dans les marchés hautement réglementés [35]

- **Sandoz** est le leader incontesté dans le secteur des biosimilaires avec trois produits commercialisés dans ces marchés réglementés : Omnitrope®, Binocrit® et Zarzio® et plus de 54% de parts de marché.
- **Hospira**, acquis par le géant Américain Pfizer en Février 2015, est le second acteur dans ce secteur avec des produits dans trois aires thérapeutiques différentes,

(EPO : Retacrit®, G-CSF : Nivestim®, et Inflectra® pour la classe des anticorps monoclonaux, étant le biosimilaire de l'infliximab).

- **Teva** compte pour 1/6^{ème} du marché avec actuellement deux produits commercialisés dans l'aire thérapeutique des G-CSF (Ratiograstim®, Tevagrastim® en Europe) et un biosimilaire dans les EPO (Eporatio® qui est une époïétine theta, et non développée purement comme un biosimilaire. Elle est plus considérée comme un médicament « me-too » avec un développement clinique distinct). A la fin 2013, Teva a lancé aux US le produit Granix® (Tbo-filgrastim).
- La catégorie des « autres » comprend des petits compétiteurs comme Stada, Medice, Biopartners, etc [35].

9 Segmentation des acteurs dans le marché des biosimilaires

Il existe six profils différents parmi les acteurs des biosimilaires. Ces profils varient en fonction de leur pouvoir d'innovation et de leurs capacités biologiques.

9.1 Les Big Pharmas

Les big pharmas (Pfizer, Merck, Boehringer Ingelheim etc) sont des acteurs arrivés que très tardivement sur ce marché. Grâce à leur expertise avec les médicaments brevetés et leurs ressources financières solides, ces entreprises travailleront probablement plus sur des secondes générations (versions améliorées) de médicaments biologiques innovants (ex : biobetters). Ayant de très fortes relations avec les différents acteurs du système de santé (médecins, patients, organismes payeurs), ils jouiront de cette réputation pour l'enregistrement, le marketing et les ventes de leur futurs biosimilaires.

Les stratégies sont différentes en fonction des big pharmas :

- Novartis est le leader dans ce marché grâce à sa filiale Sandoz
- Certaines décident de développer leurs produits en interne, comme Pfizer and Boehringer Ingelheim

- D'autres comme Baxter ou bien Merck Serono développent leur biosimilaires via des partenariats avec des entreprises fabricantes de génériques ou bien des prestataires de services.
- Enfin, l'entreprise Française Sanofi, a racheté une entreprise biotechnologique Indienne, Shantha Biotech, afin de croître dans les marchés émergents, notamment grâce à ses vaccins et ses EPO.

9.2 Les entreprises Biotechs

Nous retrouvons principalement deux acteurs principaux dans cette catégorie des biotechs, Amgen et Biogen Idec. En effet, ces deux entreprises ont réussi, grâce à leurs blockbusters, à générer assez de revenus pour pouvoir s'autofinancer et devenir auto-suffisantes. Cela en fait deux exceptions dans le secteur des biotechnologies.

- **Amgen** : avec ses blockbusters Neulasta® (4,4 milliard US\$ de ventes en 2013), Enbrel® (8,9 milliards US\$), Aranesp® (1,9 milliards US\$) et Epogen® (1,9 milliards US\$)
- **Biogen Idec** : avec ses blockbusters Avonex® (3 milliards US\$ en 2013) et Tysabri® (1,7 milliardsUS\$)

Ces deux entreprises biotechnologiques sont des développeurs de médicaments biologiques innovants et font actuellement face à une compétition potentielle de la part des biosimilaires surtout en Europe. En 2011, Amgen a signé un contrat de collaboration avec le génériqueur Actavis pour développer conjointement un anticorps monoclonal biosimilaire contre le cancer et en 2012 avec la CRO (Contract Research Organization) PRA pour mettre en place des essais cliniques pour leur propre pipeline de biosimilaires.

En 2011, Biogen Idec a réalisé une Joint Venture avec Samsung Biologics pour développer, fabriquer et vendre des biosimilaires.

9.3 Entreprises génériques des pays développés

Plusieurs acteurs se retrouvent dans cette catégorie, notamment Sandoz (Novartis), Teva, Stada et Hospira. Ces entreprises leaders dans la fabrication de génériques dans les marchés développés tels l'Europe et les US, tentent de s'appuyer sur leur savoir-faire dans le

domaine des génériques pour développer et commercialiser des biosimilaires. Ces entreprises citées précédemment, font parties des premiers entrants sur le marché Européen. Après avoir engrangé de l'expérience avec leurs produits de première génération (EPO, G-CSF, HGH), elles travaillent actuellement sur des secondes générations d'anticorps monoclonaux.

Mise à part Sandoz, tous les premiers génériqueurs ont collaboré avec des producteurs de matières premières pharmaceutiques ou des CMO (Contract Manufacturing Organizations) pour la production des biosimilaires. Actavis et Mylan n'ont quant à eux encore pas lancé de produits mais sont actuellement en train de travailler sur des projets en collaboration avec des partenaires (Amgen et Itero Biopharmaceuticals pour Actavis et le leader des biotechs en Inde Biocon pour Mylan).

9.4 Entreprises génériques des marchés émergents

Dans les marchés émergents comme l'Inde, le Brésil, la Chine, possédant moins de contraintes réglementaires pour obtenir une AMM et une faible base de protection des brevets, nous retrouvons plus de produits biologiques dont le brevet est tombé dans le domaine public qu'en Europe. De nombreux fabricants commercialisent leurs biosimilaires en dehors de leur pays d'origine, mais principalement dans les marchés émergents pour le moment. Certaines entreprises Indiennes comme Biocon et Dr Reddy's, ont déjà fait part de leurs intentions de commercialiser leurs produits en Europe et aux US. Enfin, la Chine devrait publier ses premières normes réglementaires pour les entreprises développant des biosimilaires, afin d'accélérer l'enregistrement des médicaments.

9.5 Groupes technologiques et électroniques

Samsung a déjà prévu d'investir plus de 2,1 milliards US\$ d'ici 2020 dans son activité biopharmaceutique. Alors que Samsung Biologics (JV avec Quintiles) se concentre dans un premier temps à de la prestation de services en fabrication, Samsung a aussi mis en place une JV avec Biogen Idec (Samsung Bioepis) pour développer, fabriquer et commercialiser des biosimilaires. Samsung a contribué à hauteur de 85% (255 millions US\$) contre 15% (45 millions US\$) pour Biogen Idec [36].

Fujifilm and Kyowa Hakko Kirin sont aussi en JV à 50-50 pour le développement de médicaments biosimilaires. En 2011, Fujifilm a racheté Merck BioManufacturing Network, un des leaders dans la prestation de service pour la fabrication et le développement dans l'industrie biopharmaceutique.

9.6 Prestataires de services

Enfin, les derniers acteurs dans ce marché des biosimilaires sont les prestataires de services comme Quintiles ou Parexel. Ce sont des CROs qui fournissent des services de développement clinique, comme le développement des médicaments, la pharmacologie clinique, les essais cliniques, du consulting en affaires réglementaires ou encore le remboursement.

D'autres acteurs sont en train d'exploser, et notamment le Sud Coréen Celltrion, une CRO pour les entreprises comme Hospira ou HIKMA qui a récemment étendu son champ d'activité en lançant en Corée du Sud le premier biosimilaire de l'anticorps monoclonal Remicade® (Infliximab).

Enfin le prestataire Lonza (CMO) quant à lui, peut utiliser ses ressources et son expertise à partir des stades précoces de développement jusqu'à la commercialisation pour aider les entreprises à atteindre leurs objectifs stratégiques.

10 Types de collaborations

L'industrie pharmaceutique a montré de nombreuses collaborations pour le développement des médicaments biosimilaires afin d'acquérir des pipelines, arriver sur le marché plus rapidement, et réduire les coûts ainsi que les risques associés avec le développement des activités. De telles alliances ont permis aux génériqueurs d'augmenter leurs marges, aux CROs et CMOs de devenir des acteurs à part entière dès les premiers stades de développement, et aux nouveaux entrants (Samsung, Fujifilm) une opportunité d'entrer dans ce marché de façon stratégique en apportant des supports financiers.

Génériqueurs	CMO
Teva	Lonza
Mylan	Biocon
Hospira	Celltrion
Ranbaxy	Pfenex

Tableau 5 : Alliances génériques – CMO [36]

Pharmas	Biotechs
Daiichi Sankyo	Coherus Bioscience
Dr Reddy's	Merck Serono
Pfizer	Biocon

Tableau 6 : Alliances Pharmas-Biotechs [36]

Pharmas	CRO
Merck	Parexel

Tableau 7 : Alliances Pharmas – CRO [36]

Nouveaux entrants	CMO
Samsung	Quintiles
DM Corp	ORF Genetics

Tableau 8 : Alliances Nouveaux entrants – CMO [36]

11 Stratégies d'entrée dans le marché des biosimilaires [37]

Bien que les biosimilaires ne soient pas si attractifs que cela pour les nouveaux entrants, et que les économies potentielles moins importantes que pour les génériques dues à une réduction des prix moins significative que prévue, le potentiel de ce marché reste tout de même conséquent. Les revenus potentiels pour ce type de médicaments se chiffrent en plusieurs dizaines de milliards de dollars pour les entreprises qui réussiront dans ce secteur. D'après une analyse de la société Deloitte, nous pensons qu'il existe plusieurs clés de succès pour entrer dans ce marché des biosimilaires.

- Sélectionner les bons médicaments
- Entrer sur le marché en premier pour les projets choisis en pipeline
- Décourager les autres concurrents en communiquant publiquement son pipeline
- Sensibiliser agressivement les prescripteurs au lancement du produit
- Défendre rigoureusement ses parts de marché en ayant le prix le plus bas possible du marché
- Développer des coûts de fabrication avantageux par rapport au biologique de référence.

Dans un premier temps, le laboratoire devra identifier les produits cibles à travers un vaste marché, puis commencer une évaluation financière. La stratégie la plus pertinente pour le laboratoire fabricant de biosimilaires, est de cibler un biomédicament ayant le statut de blockbuster, générant des milliards de dollars de recette. En effet, seul un produit à fort potentiel permettra de surmonter les hautes barrières financières d'entrée et le long cycle de développement. Ces nouveaux acteurs devront analyser de façon très pertinente le marché actuel, mais aussi l'intérêt porté par les médecins quant à l'utilisation du produit et leurs exigences en terme de données d'essais cliniques. Ses informations permettront aux nouveaux entrants d'adapter leurs essais cliniques afin de satisfaire les praticiens. Un autre point essentiel, est d'évaluer les coûts de fabrication du médicament original ainsi que la capacité du laboratoire à faire baisser les prix pour rester compétitif. Tout cela devra être entrepris avant d'investir dans le développement produit et passera par une solide analyse de marché ainsi qu'une forte veille concurrentielle.

D'après des spécialistes, il sera très compliqué pour les nouveaux fabricants de biosimilaires d'être rentable s'ils se retrouvent à être plus d'un ou deux compétiteurs déjà sur le marché pour la même molécule de référence. C'est pour cela que la deuxième stratégie pour pénétrer le marché de la meilleure des manières, est de communiquer publiquement son intention de produire un biosimilaire afin de décourager les autres acteurs et d'arriver sur le marché le premier. Il faudra de plus sensibiliser les médecins sur ces produits par d'importantes promotions commerciales. Puisque la majorité des médicaments biologiques sont administrés par les médecins à l'hôpital, et qu'ils ne sont pas considérés comme interchangeables, il n'existe donc pas de substitution automatique au niveau de la pharmacie de ville. Les biosimilaires n'étant pas chimiquement et biologiquement identiques par rapport aux biologiques de référence, il sera primordial de fournir des études cliniques robustes aux

médecins afin qu'ils soient plus à l'aise quant à l'utilisation de ces produits. Tout cela nécessitera des forces de ventes mais aussi une équipe d'affaires médicales.

Enfin, la dernière stratégie que le nouvel entrant doit adopter pour pouvoir gagner dans son pari, est d'avoir le leadership sur le prix par rapport à son concurrent et de le défendre. Cela signifie réduire le prix par rapport au biologique de référence dès le lancement, et maintenir ce prix assez bas pour rester compétitif même si le laboratoire original tente de réduire à son tour les prix pour amoindrir l'écart. Cela se traduira par une réelle guerre des prix, qui pourra conduire ces derniers à des niveaux non rentables pour les laboratoires. Les fabricants de biosimilaires auront probablement des coûts commerciaux ainsi que des frais généraux plus faibles que les laboratoires produisant les médicaments biologiques de marque. Néanmoins, si le fabricant de biosimilaire veut conserver l'avantage du prix par rapport au laboratoire innovant, une réduction des coûts de fabrication sera requise.

Les entreprises fabricantes de génériques classiques, comme Teva et bien d'autres, ont réussi à avoir des coûts de production bien plus faibles que les entreprises produisant les princeps, via des économies d'échelles mais surtout grâce à de fortes capacités en terme de fabrication et d'approvisionnement en substances actives. Dans le secteur de la biotechnologie, et en particulier des biosimilaires, trouver une technologie de production low cost serait idéal mais malheureusement très compliqué à réaliser. Plusieurs techniques permettraient de réaliser des économies dans le futur. Par exemple, une solution serait de changer de lignée cellulaire qui serait capable de fournir un plus grand rendement en substances actives. Plusieurs entreprises sont actuellement en train d'étudier la possibilité de produire des médicaments biologiques en utilisant des substances végétales. En Europe, cette quête de fabriquer à moindre coût n'aura pas d'impact sur la préparation du dossier de mise sur le marché puisque pour les biosimilaires, il faut préparer un dossier complet. Cependant, aux US, cela sera bien différent puisque la demande d'AMM pour les biosimilaires se fait via une procédure abrégée. A trop vouloir changer les processus de fabrication, et donc trop s'éloigner du médicament original, les laboratoires devront certainement passer par une demande d'AMM classique. Quoi qu'il en soit, essayer de trouver une technologie moins chère reste une piste à investiguer.

12 Interchangeabilité et Substitution

Ce paragraphe est maintenant dédié à la substitution. C'est notamment ici que nous allons comprendre en quoi le médicament biosimilaire ne peut pas être considéré comme générique du biologique de référence au sens strict du terme. Aux Etats-Unis, le marché du médicament générique est de nos jours de plus de 90%. En effet, ce produit étant bioéquivalent au médicament princeps, sa substitution au niveau de la pharmacie se fait automatiquement. Cette automatisation de substitution a permis non seulement d'obtenir de grosses parts de marché de la part des génériqueurs dès la première année de lancement, mais aussi une réduction des prix, ce qui a conduit à de réelles économies pour les systèmes de soin. Malgré cette lutte croissante pour l'économie, le médicament biosimilaire ne bénéficie malheureusement pas du même statut que le générique et ne connaîtra donc pas le même succès au niveau des ventes.

Voyons quelles sont les directives aux US et en Europe concernant l'interchangeabilité et la substitution.

12.1 Etats Unis [41]

- Le seul statut de biosimilaire ne permet pas la substitution
- Un pharmacien peut substituer le produit de référence par le biosimilaire sans l'accord du prescripteur seulement si le biosimilaire est « interchangeable » avec le biomédicament de référence.
- Un produit biologique est considéré comme interchangeable lorsque son dossier d'enregistrement démontre :
 - **La biosimilarité** → Produit similaire au biologique de référence
 - **Résultats cliniques identiques** → Le produit biologique doit fournir les mêmes résultats cliniques que le produit de référence pour chaque patient.
 - **Preuves de sécurité lors de la substitution** → Les risques en terme de sécurité ou d'efficacité diminuée en permutant par le biosimilaire ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le produit de référence sans une telle alternative.

- Jusqu'à aujourd'hui, la FDA n'a toujours pas réglé les problèmes liés à l'interchangeabilité puisque la nature de l'évaluation de la biosimilarité rend difficile l'établissement de l'interchangeabilité.
- Il semble plus probable pour le moment que l'interchangeabilité requiert des études post-marketing qui peuvent inclure des études croisées difficiles et très chères.

12.2 Europe [42]

- Une autorisation de la part de l'EMA ne garantit pas une interchangeabilité ou une substitution du biologique de référence avec le biosimilaire. Cependant, elle permet une interchangeabilité si la pratique médicale de changer un médicament par un produit équivalent dans un contexte clinique donné est sous l'initiative ou le consentement du médecin.
- La substituabilité est l'autorisation donnée aux pharmaciens de dispenser un biosimilaire à la place du biologique de référence ou tout autre biosimilaire.
- L'EMA considère que les changements fréquents peuvent augmenter les risques d'immunogénicité.
- L'UE laisse une grande marge de manœuvre à ses Etats Membres, qui peuvent mettre en place leurs propres politiques de substitution.

Position des différents pays Européens face à la substitution [35]

- **Croatie, Irlande, Finlande, Hongrie, Malte, Roumanie, Suède, Norvège¹** ➔ Loi contre la substitution automatique
- **Belgique, Danemark, Allemagne, Grèce, Italie, Pays Bas, Royaume Uni, Slovaquie, Suisse²** ➔ Les directives interdisent la substitution
- **France** ➔ Les pharmaciens sont autorisés de substituer un biologique par son biosimilaire si c'est une prescription initiale et que le prescripteur en est informé par téléphone.
- **Autriche, République Tchèque, Lituanie, Portugal, Serbie** ➔ Pas de réglementation spécifique – Pas de directives spécifiques – Informations insuffisantes
- **Bulgarie, Chypre, Estonie, Lettonie, Pologne** ➔ Pas de lois ni directives mais une substitution automatique se met place

¹ Nom membre de l'UE

² Nom membre de l'UE

13 Quelle solution pour la France ? [43]

L'industrie des biotechnologies joue un rôle incontestable pour l'économie, notamment pour ses avancées technologiques dans les sciences du vivant (thérapeutique, diagnostique, etc.). Néanmoins, cette industrie se heurte actuellement à beaucoup de contraintes chroniques dans le monde mais tout particulièrement en France. Les deux barrières principales sont, les manques de financements et les difficultés pour les entreprises de construire un *business model* permettant de rassurer les investisseurs privés. La France ne compte aujourd'hui pas moins de 446 entreprises biotechnologiques avec une taille moyenne d'environ 34 salariés, chiffre inférieur à la moyenne européenne de 59 salariés et 63 aux US. Nous observons parallèlement à cela une mortalité élevée, puisque le nombre d'entreprises en situation de faiblesse a augmenté de 400% entre 2008 et 2011.

Il existe un réel écart entre la France, l'Europe et les États-Unis en terme d'investissement privé. En effet, les États-Unis dominent à ce niveau avec le plus grand nombre de firmes cotées et les plus hauts montants de levées de fonds à une hauteur de 15 milliards d'euros en 2010. Cette levée de fonds s'est réalisée notamment grâce à 12 introductions en Bourse pour 822 millions d'euros. La France, quant à elle a connu une levée de fonds record de 432 millions d'euros, dont 252 millions en actions nouvelles. Au niveau de la capitalisation boursière, les sociétés biotechnologiques américaines représentait 219 milliards d'euros en 2011, alors qu'elle n'était que de 41 milliards pour l'Europe et seulement 4,3 milliards d'euros pour la France à la même période pour 24 sociétés cotées. Ces chiffres montrent bien à quel point le secteur des biotechnologies est de moins en moins attractif pour les investisseurs étant donné les risques trop importants. Les chiffres parlent d'eux-mêmes puisque le montant du capital investissement en France est passé de 163 millions d'euros en 2010 à 121 millions d'euros en 2011, soit une chute de 53%. Ce recul du capital investissement est causé par le renforcement des conditions d'accès au financement suite à la crise de 2008 et aussi par les faibles retours sur investissements si situant à moins de 10% par an dans les sociétés biotechnologiques. Le cap est maintenu grâce à des fonds spéciaux et notamment les financements publics.

Finalement, le *business model* sur lequel se sont appuyées les entreprises de biotechnologies ces dernières décennies s'est graduellement effrité particulièrement à cause du manque de convergence avec les exigences et les attentes des investisseurs privés. Le *business model* classique, à savoir l'introduction en Bourse ou le rachat par les grands groupes

pharmaceutiques est lui aussi sujet à l'échec car sur « 1606 investissements effectués de 1986 à 2008, 704 ont abouti à une perte totale ou partielle de l'investissement initial alors que 16% rentraient dans leurs frais ». Aujourd'hui, rares sont les entreprises qui ont pu grandir suffisamment afin d'atteindre une taille critique pour réaliser des économies d'échelle, nécessaires au développement de leur base technologique par un meilleur amortissement des coûts de R&D de plus en plus élevés. Face à un taux élevé d'échecs en phases cliniques, les investisseurs privés sont devenus très frileux pour investir dans les entreprises biotechnologiques. Cela représente un risque trop élevé. Pour remédier à ce problème, ces compagnies ont dû remanier leur *business model* afin de réduire les risques, augmenter la visibilité à long terme et fournir plus de garanties aux investisseurs. Un investissement acceptable aux yeux des investisseurs doit réunir trois conditions : « des risques maîtrisés, un horizon de liquidité acceptable et une rentabilité espérée plausible ». Ces exigences sont toutes rassemblées par les entreprises développant des biosimilaires.

Pour pouvoir se développer, les compagnies biotechnologiques françaises auront besoin d'une constance de financement public, gage de crédibilité auprès des investisseurs privés. Ces financements publics devront passer par l'élaboration de politiques publiques de financement. Ce sera la seule condition dans le contexte actuel, pour que les biotechnologies françaises se développent et se mettent au niveau des grands compétiteurs mondiaux dans cette course à la biotechnologie.

Définitivement, les firmes de biotechnologies devront revoir leur *business model* pour être en mesure de lever des fonds via les investisseurs privés, en se positionnant plus en aval de la chaîne de valeur, permettant une commercialisation plus rapide. Cette stratégie passera par le développement des biosimilaires.

PARTIE 4 : VALORISATION D'UN PRODUIT « BIOSIMILAIRE »

Depuis une trentaine d'années le secteur des biotechnologies a contribué à la commercialisation d'une centaine de médicaments issus de ces biotechs, dont certains jouissent d'un potentiel de « blockbuster ». Parmi les vingt premiers médicaments vendus dans le monde, huit sont issus de ce secteur et plusieurs centaines sont en cours de mise au point. Or, depuis une dizaine d'années, un certain nombre des produits issus des biotechnologies se trouvent dans la même configuration que les blockbusters d'origine chimique, à savoir la perte de leur brevet, et doivent ainsi faire face à une concurrence de la part des produits biosimilaires.

Les grandes firmes biopharmaceutiques utilisent le *Product Lifecycle Management*, ou « PLM », comme un véritable outil stratégique : il leur permet d'accompagner un produit tout au long de son cycle de vie afin d'optimiser son exploitation dans un environnement en constant changement. La gestion du cycle de vie d'un biomédicament est d'autant plus cruciale que la durée de R&D nécessaire est de plus en plus longue, laissant ainsi très peu de temps à l'exploitation commerciale d'un produit. C'est pourquoi les stratégies de PLM sont mises en place en réaction à la perte d'un brevet.

Les stratégies de PLM font aujourd'hui partie intégrante des préoccupations stratégiques de l'industrie biopharmaceutique, leur objectif étant d'influencer favorablement le retour sur investissement du portefeuille de produits en vue de préserver une part de marché conséquente face à la concurrence des produits biosimilaires. Ainsi, il est nécessaire d'établir et d'analyser des indicateurs de performance spécifiques au PLM afin de mieux cerner la taille potentielle d'un marché pour un produit biosimilaire.

Valoriser un projet de R&D consiste à estimer sa rentabilité en amont de l'étape de commercialisation.

En effet, la valorisation d'un produit de biotechnologie classique est un processus particulièrement complexe car il s'agit d'établir un lien entre la promesse d'une technologie en développement, son potentiel commercial et les retombées financières attendues. L'analyse

en est d'autant plus difficile que les fondamentaux sont intrinsèquement difficiles à cerner pour les projets issus du secteur de la biotechnologie.

Or, en ce qui concerne les produits biosimilaires, la situation est très différente puisque ces incertitudes économiques et financières n'existent plus ! Par contre, plusieurs paramètres restent à déterminer : la vitesse du déclin des ventes du produit d'origine, les stratégies PLM mises en place par les laboratoires pour contrer ce déclin et anticiper l'amplitude de la baisse de prix éventuelle du produit d'origine et son impact sur la taille du marché. Contrairement à des médicaments classiques qui peuvent accuser une diminution de leurs ventes pouvant aller jusqu'à 90 % après 9 mois suite à l'expiration d'un brevet, les biomédicaments pourraient accuser une baisse de ventes du produit d'origine de seulement 20 à 30%. Pour les produits biopharmaceutiques, la situation est moins dramatique à cause d'une absence d'interchangeabilité entre produits et un nombre plus restreint de concurrents dus aux investissements élevés nécessaires notamment pour la production des produits.

Du fait d'informations intrinsèques observables sur les biomédicaments d'origine, et notamment sur leur potentiel de croissance, il est plus facile pour un analyste d'apprécier le risque économique et financier, en particulier en ce qui concerne les produits biosimilaires. De plus, la difficulté du développement d'un biosimilaire ne se situe pas au niveau de l'identification du principe actif mais plutôt au niveau du procédé de fabrication.

L'approche par rNPV (*risk-Adjusted Net Present Value*) est utilisée par les professionnels pour évaluer un projet R&D en cours de développement. Cette méthode dérive de l'approche des DCF (*Discounted Cash Flow*). Elle consiste à évaluer les revenus futurs avec précision, selon le plan d'exploitation déterminé, en tenant compte de la pérennité économique du projet. Dans la pratique, les flux de trésorerie libres (*Free Cash Flow*) pour un produit pharmaceutique (en mesurant les revenus et les coûts associés à cette exploitation) sont calculés sur une échelle de temps limitée comprise entre 8 et 10 ans ! Cette méthode permet d'estimer les flux financiers pour chaque année sur un horizon prévisionnel déterminé, pour ensuite les actualiser au taux représentant le coût de la rentabilité financière attendue par l'investisseur. Cette rentabilité recherchée est d'autant plus élevée que les flux financiers attendus présentent des incertitudes.

La méthode rNPV repose sur la valorisation d'un projet R&D (donc non commercialisé) à partir des flux de trésorerie attendus sur le long terme. Sa mise en œuvre nécessite une bonne

compréhension de la chaîne de valeur du processus de médicaments ainsi que des risques croissants liés à la recherche de l'innovation. Il est nécessaire de comprendre la complexité de cet environnement en essayant de cerner les problématiques suivantes : plusieurs scénarios de marché (cible, taille, croissance géographique, part de marché, prix...), analyse de la concurrence, risque réglementaire, juridique, technique ou financier, mode de développement de la technologie et compatibilité avec la stratégie d'entreprise, évaluation avec des transactions comparables, mode de commercialisation des produits (*royalties, milestones*), coûts marketing, degré d'innovation, calendrier du processus d'agrément, évolution probable des politiques de remboursement, succès/échec clinique constaté pour des produits similaires, investissement futur nécessaire, etc.

Ensuite, les projections sont établies sur un horizon relativement long de 15 à 20 ans, afin de couvrir le cycle de vie du produit depuis son état de développement actuel jusqu'à l'expiration du brevet. Le projet R&D d'un produit biosimilaire demande de se baser sur les données disponibles pour le bioproduit d'origine. Il faut établir des prévisions financières pertinentes fondées sur des données fiables et cohérentes. A titre d'exemple, il est parfaitement réaliste pour un produit générant 5 milliards de dollars de chiffre d'affaires de prévoir que 1 milliard de dollars sera conservé par le laboratoire commercialisant le produit d'origine, 1 milliard de dollars sera conservé suite à la mise en place des politiques PLM, et 1,5 milliard sera perdu suite à une érosion des prix ! Finalement il reste 1,5 milliard pour l'ensemble des produits biosimilaires. Pour la période de commercialisation établie, il sera possible par la suite d'estimer la valeur du projet à chaque étape de son développement pendant la phase clinique. Ces flux de trésorerie seront estimés sur une base probabilisée (*Figures 21 et 22*).

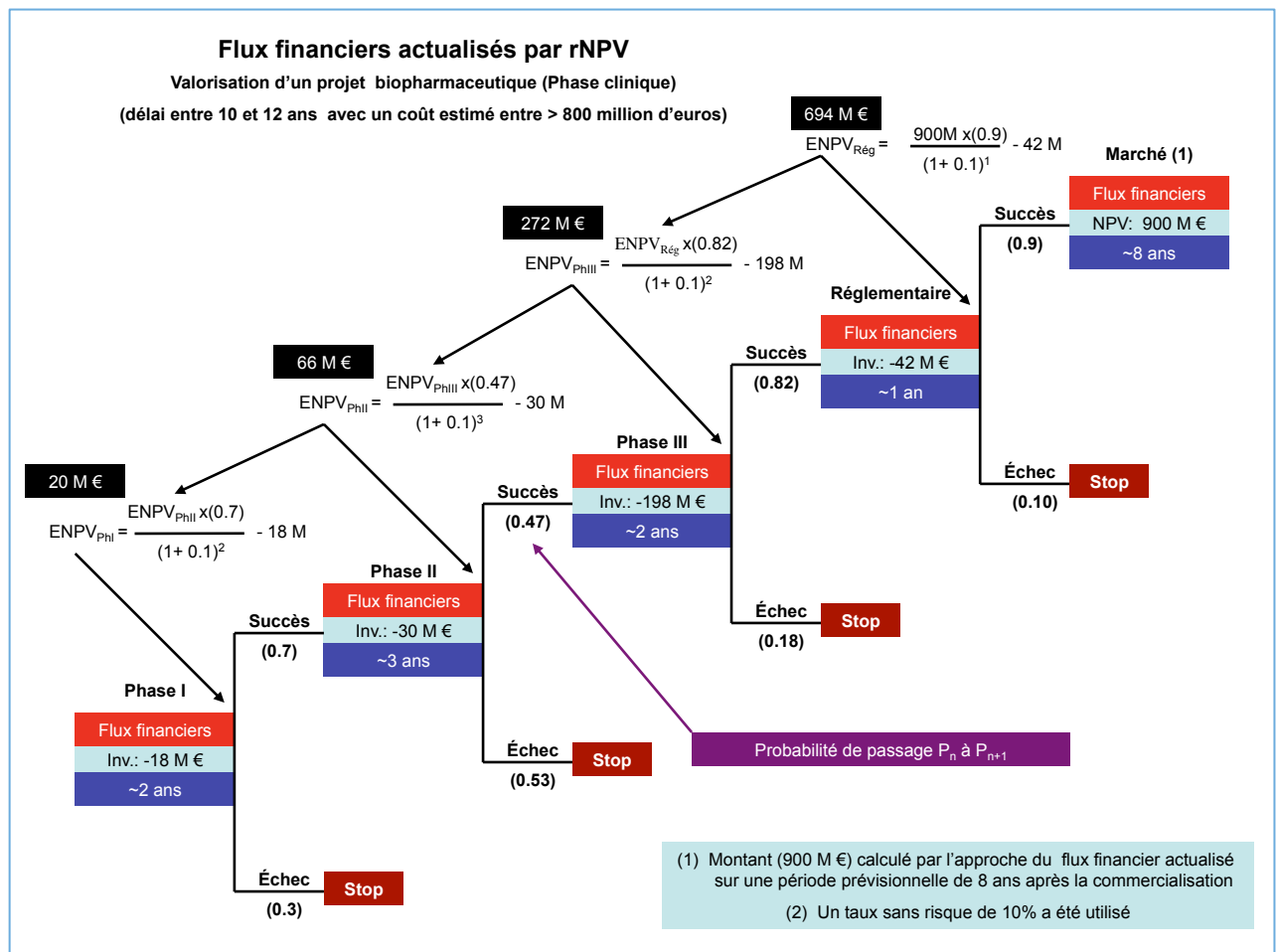


Figure 22 : Exemple de flux financiers pour un projet biopharmaceutique actualisés par rNPV (le coût d'investissement, la durée et la probabilité de succès d'une phase à l'autre est fonction de chaque classe thérapeutique) [44]

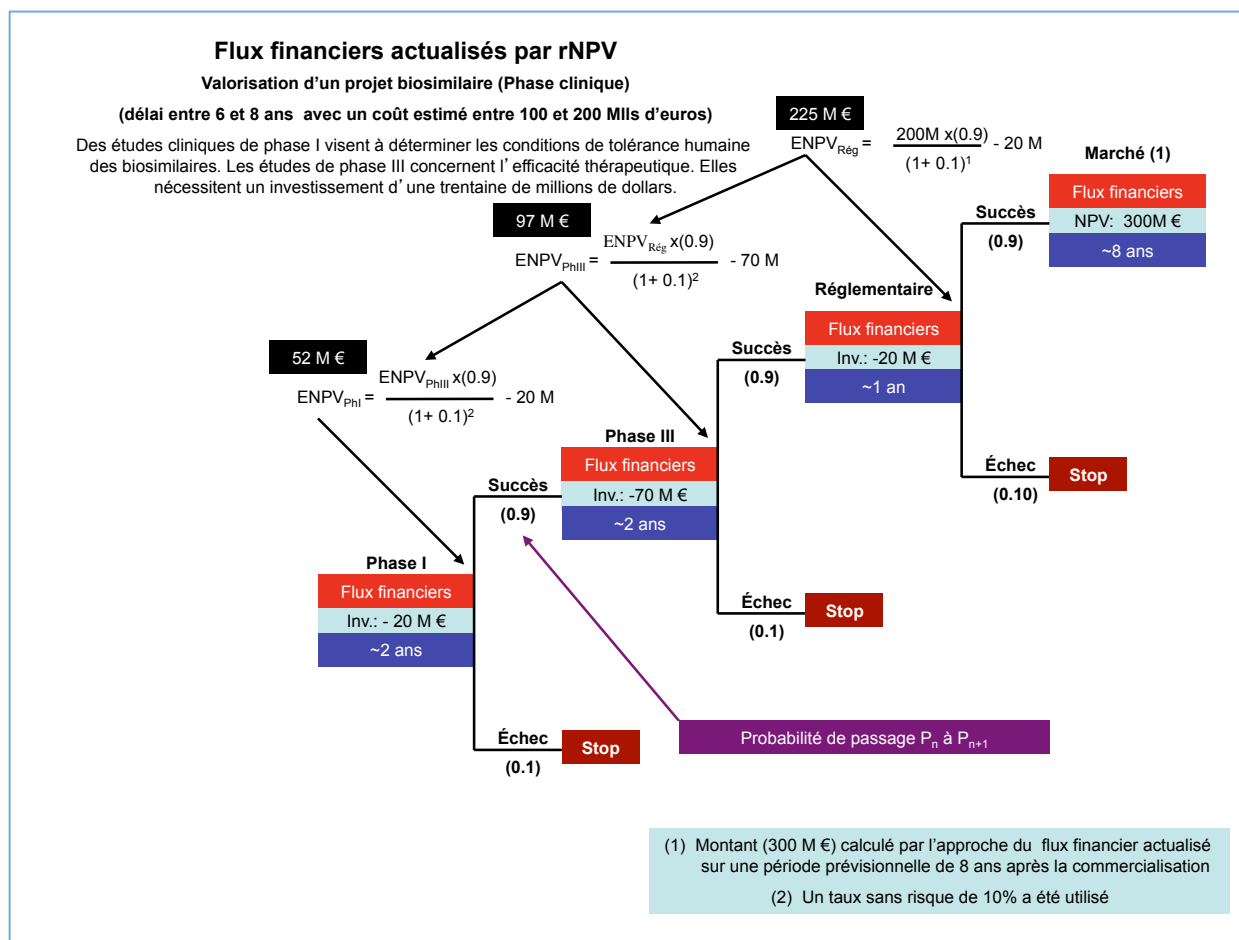


Figure 23 : Exemple de flux financiers pour un projet biosimilaire actualisés par rNPV (le coût d'investissement, la durée et la probabilité de succès d'une phase à l'autre est fonction de chaque classe thérapeutique) [44]

Les méthodes de valorisation financière sont souvent utilisées de façon ponctuelle, notamment à l'occasion d'un projet de partenariat. Elles peuvent également être mises en œuvre pour la construction d'un plan de communication financière (stratégique) avec les marchés financiers. En effet, une démarche d'analyse par le biais de la méthode rNPV peut combler le déficit d'informations observables sur ces produits, voire sur ces sociétés de biotechnologie qui reposent sur un ou deux produits en cours de développement. En effet, les marchés financiers éprouvent beaucoup de difficulté quant à l'appréciation du risque économique et financier pour des projets de R&D caractérisés par un décalage trop important entre le développement et la commercialisation. Ces considérations nous conduisent à déduire intuitivement que les cours boursiers ne reflètent pas toujours correctement le capital de la R&D des firmes dont les activités de R&D sont intenses, notamment celles qui façonnent le potentiel de croissance et les avantages stratégiques de la firme.

L'approche rNPV avec arbre de décision est en mesure de présenter d'une manière schématique les flux financiers actualisés tout en prenant en compte les conditions de fonctionnement d'un projet en termes de coût, de délai, et de probabilité de succès. En quelque sorte, elle permet de rendre visible l'incertitude structurelle qui caractérise les projets de R&D et d'attacher une valeur aux étapes clés de la chaîne de valeur de ces projets.

Les firmes sont cependant les seules réellement capables d'identifier avec précision les actifs immatériels en général et les éléments de coûts pouvant être imputés dans la R&D. Néanmoins, grâce à cette méthode les investisseurs peuvent s'affranchir des choix stratégiques des firmes en matière de divulgation volontaire d'information sur les dépenses en R&D. La visualisation du processus et le caractère optionnel de chaque étape va permettre aux investisseurs de raisonner à la fois sur le court-terme et sur le long-terme, car en effet, ils n'ont pas toujours toute l'information leur permettant d'anticiper le retour sur investissement sur le long-terme, c'est là l'une des caractéristiques majeure des investissements en R&D et de la divulgation volontaire d'information.

Quel que soit le vecteur de communication choisi par les firmes de biotechnologie, la méthode rNPV va permettre aux investisseurs d'être en mesure de vérifier d'une manière claire et structurée la valeur potentielle, la stratégie et le positionnement de la firme.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Maxime DUFFAUD

TITRE : LES ENJEUX DES BIOSIMILAIRES, DU MODELE ECONOMIQUE A LA VALORISATION

CONCLUSION :

Le secteur des biotechnologies est en plein essor depuis plus de trente ans. En effet, avec une croissance représentant le double de ce que connaît le secteur pharmaceutique classique, cela en fait aujourd'hui le marché le plus dynamique de l'industrie pharmaceutique. A l'instar de ce qu'ont connu les médicaments classiques, notamment avec l'arrivée des génériques des gros blockbusters, le secteur des biotechnologies est lui aussi confronté depuis quelques années à la même problématique, avec la chute des brevets de ses produits vedettes, les biobluckbusters. Dans un contexte de vieillissement de la population nécessitant de plus en plus un accès aux soins pour des pathologies chroniques, en particulier dans les pays émergents, ainsi qu'une quête perpétuelle de maîtriser les dépenses de santé de la part des Etats et des organismes payeurs, l'arrivée des biosimilaires se présente actuellement comme être une alternative de choix.

Les biosimilaires n'étant pas considérés comme bioéquivalents aux biologiques de référence, ils ne sont par conséquent pas substituables de façon automatique au niveau de la pharmacie de ville. Leur pénétration sur le marché dépendra notamment des pressions exercées par les autorités de santé, mais surtout des prescriptions médicales plus particulièrement celles des médecins hospitaliers, qui devront être fortement sensibilisés à ce sujet.

Les biosimilaires ont été identifiés comme produits à fort potentiel économique. Les grands groupes pharmaceutiques sont de plus en plus désireux d'être de la partie. C'est pourquoi, une vague d'alliances stratégiques s'est profilée depuis les dix dernières années. Les « Big Pharmas », ayant la confiance des prescripteurs, se sont lancés dans des opérations de fusions/acquisitions de petites entreprises biotechnologiques dans le but d'acquérir de gros pipelines et d'être compétitifs dans ce domaine.

Le business model sur lequel se sont appuyées les entreprises de biotechnologies depuis ces dernières années en France, s'effrite peu à peu, notamment à cause du manque de convergence avec les exigences et les attentes des investisseurs privés. En effet, ce modèle a montré ses limites. Aujourd'hui, rares sont les entreprises qui ont pu grandir suffisamment afin d'atteindre une taille critique et devenir auto-suffisantes pour réaliser des économies d'échelle, nécessaires au développement de leur base technologique par un meilleur amortissement des coûts de R&D de plus en plus élevés. Face à un taux élevé d'échecs en phases cliniques, les investisseurs privés sont devenus très frileux pour investir dans les entreprises biotechnologiques. Cela représente un risque trop élevé. Pour remédier à ce problème, ces compagnies ont dû remanier leur business model afin de réduire les risques, augmenter la visibilité à long terme et fournir plus de garanties aux investisseurs. Un investissement acceptable aux yeux des investisseurs doit réunir trois conditions : « *des risques maîtrisés, un horizon de liquidité acceptable et une rentabilité espérée plausible* ». Ces exigences sont rassemblées par les entreprises développant des biosimilaires. C'est pourquoi, dans un pays comme la France, où il existe une tolérance zéro pour l'échec, développer de tels médicaments paraît être la meilleure stratégie pour lever des fonds et devenir rentable sur le long terme.

Finalement, même si les biosimilaires ne rencontreront pas le franc succès des génériques à leur lancement, ils resteront tout de même l'alternative de choix dans les différents marchés (US, Europe, Japon et pays émergents) pour permettre un accès à des soins innovants à moindre coût et aider à la réalisation d'économies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 4 juin 2015

LE DOYEN


Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE


Pr. Michel Sève
UFR Pharmacie
Département Mécanismes Biologiques
des Maladies et Traitements
Université Joseph Fourier
Grenoble

BIBLIOGRAPHIE

1. Amir-Aslani A, Bhajun R, Sainte-Foie N. Biotechs et pharmas, même galère. Biofutur. Mai 2015; 34(365): 56–9.
2. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt K-U, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Nephrol Dial Transplant. Mai 2005; 20 Suppl 3: 33–40.
3. Définition d'un médicament. Médicaments.gouv.fr. [consulté le 29 Nov. 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html>
4. Legifrance. Code de la Santé Publique – Article L5121-1 [consulté le 29 Nov. 2014]. Disponible sur: <http://legifrance.gouv.fr/>
5. Le Pen C. Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014.
6. ANSM. Les médicaments biosimilaires: Etat des lieux. Septembre 2013.
7. Sève M. Les protéines recombinantes I. Historiques, perspectives, contrôle et réglementation [Présentation Powerpoint]. Cours de pharmacie de 3ème année. [consulté le 10 Déc. 2014]
8. Interféron [Internet]. Société canadienne du cancer. [consulté le 20 Déc. 2014]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/biological-therapy/interferon/?region=qc>
9. Interferon [Internet]. MedicineNet. [consulté le 20 Déc. 2014]. Disponible sur: <http://www.medicinenet.com/interferon/article.htm>
10. Cancer colorectal: les thérapies ciblées [Internet]. Institut national du cancer. [consulté le 1er Jan. 2015] Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/les-therapies-ciblees>
11. Anticorps monoclonaux [Internet]. Société canadienne du cancer. [consulté le 1er Jan. 2015]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and%20treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/biological-therapy/monoclonal-antibodies/?region=qc>
12. Chofflon I, Dietrich P-Y, Tran Thang N-N. Immunoconjugués cytotoxiques: nouvelle classe thérapeutique? [Internet]. Revue médicale suisse. [consulté le 5 Jan. 2015]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2013/RMS-387/Immunoconjugues-cytotoxiques-nouvelle-classe-therapeutique>
13. Lenormand J.L. EC Technologie des Médicaments Biologiques: Biomédicaments et Vectorisation des MT [Présentation Powerpoint]. [consulté le 7 Jan. 2015]

14. Mepha. Biosimilaires: Opportunités thérapeutiques grâce à une nouvelle génération de médicaments [Internet]. [consulté le 8 Jan. 2015]. Disponible sur: http://www.mepha.ch/Documents/Biosimilars/Laienbrosch_F.pdf
15. Fabrication des biomédicaments [Internet]. Hospira. [consulté le 9 Jan. 2015]. Disponible sur: http://www.hospira.fr/fr/about_hospira/biologics/biologics_manufacture/index
16. Colmont C. Sur la vague des biosimilaires. : 52–5.
17. Prugnaud J.L, Chéron J.M. Place et enjeu des biosimilaires: Spécificités par rapport aux génériques chimiques [Présentation Powerpoint]. [consulté le 15 Jan. 2015]
18. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt K-U, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant*. Mai 2005;20 Suppl 3: 33–40.
19. Leem. L'économie du médicament: Marché mondial [Internet]. 2014 [consulté le 20 Jan. 2015]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/marche-mondial-0>
20. IMS Health. Rickwood S, Di Biase S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market.[consulté le 24 Jan. 2015]
21. IMS Health. Sheppard A, Di Biase S. Biological/biotechnological and biosimilars market: the global outlook with special focus on Europe. *Biosimilar Medicines: 12th EGA International Symposium London*. Avril 2014.
22. Leem. Bernard J. Biomédicaments en France: Etat des lieux 2014. Sep 2014. [consulté le 3 Fév. 2015]
23. Delaunay J, Amir-Aslani A. Les Biosimilaires (part.1): Enjeux et Opportunités, *Spectra Biologie*, 2014, 208:37-38
24. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars [Internet]. European Medicines Agency. [consulté le 7 Fév. 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
25. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape [Internet].; Décembre 2011 [consulté le 10 Fév. 2015]. Disponible sur: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf
26. Biosimilars Handbook [Internet]. European Generic Medicines Association; [consulté le 10 Fév. 2015]. Disponible sur: http://www.egagenerics.com/images/Website/EGA_BIOSIMILARS_handbook_en.pdf

27. Amir-Aslani A, Lacombe T, Mégarbane B. Les Biosimilaires (part.2): Un modèle économique alternatif pour les biotechnologies et propice pour la France, Spectra Biologie, 2014, 314:39-40
28. Research C for DE and. Biosimilars [Internet]. [consulté le 20 Avril. 2015]. Disponible sur:
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>
29. Erwin A. Blackstone, PhD; Joseph P Fuhr J. The Economics of Biosimilars. 22 Oct. 2013 [consulté le 22 Avril. 2015]; Disponible sur:
<http://www.ahdbonline.com/issues/2013/september-october-2013-vol-6-no-8/1596-the-economics-of-biosimilars>
30. EMA.[consulté le 23 Avril. 2015]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
31. Teva. Teva in biosimilars: Improving access to treatments of serious diseases. [Présentation Powerpoint]. [consulté le 24 Avril 2015]
32. Commission Européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires [consulté le 25 Avril 2015] Disponible sur:
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_fr.pdf
33. Accenture. Biosimilars – Emergence of a third market dynamic between original products and generics [Internet]. [consulté le 24 Avril 2015] Disponible sur:
http://www.accenture.com/SiteCollectionDocuments/PDF/Accenture_HLS_PMP_Biosimilars.pdf
34. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Juillet 2010;19(7): 661–9.
35. Smart Pharma Consulting. Global Biosimilar Drugs Market Outlooks : Specific focus on the French market (2017 forecasts). Février 2015.
36. Bio-dynamism. Insights into the Biosimilars market: An overall perspective. Grant Thornton; 2013.
37. Terry Hisey R, Jacoby R, Hoffmann T, Chatterji A. The follow-on biologics market: Enter at your own risk. Deloitte; 2011.
38. EGA. Frequently Asked Questions about Biosimilars Medicines [Internet]. Juillet 2011 [consulté le 2 Mai 2015] Disponible sur:
<http://www.egagenerics.com/index.php/biosimilar-medicines/faq-on-biosimilars>

39. Saving \$1 trillion over 10 years. Generic drug savings in the US [Internet]. 2012 [consulté le 2 Mai 2015]. Report No.: Fourth annual edition: 2012. Disponible sur: <http://www.ahipcoverage.com/wp-content/uploads/2012/08/2012-GPHA-IMS-GENERIC-SAVINGS-STUDY.pdf>
40. Communiqué de presse Roche. L'obinutuzumab (GA101) a significativement amélioré la survie sans progression chez des personnes souffrant de leucémie lymphoïde chronique (LLC) [Internet]. Bâle; Jan. 2013 [consulté le 3 Mai 2015]. Disponiblesur: <http://www.roche.com/med-cor-2013-01-31-f.pdf>
41. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [Internet]. [consulté le 3 Mai 2015]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm444661.pdf>
42. EGA. Position paper: EU-US TRANSATLANTIC TRADE AND INVESTMENT PARTNERSHIP [Internet]. 2013 [consulté le 22 Avril 2015]. Disponible sur: http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2013/june/tradoc_151372.pdf
43. Sadi N-E, David C, Amir-Aslani A. Le business model des biotechnologies est-il adapté à la France? Biofutur. Jan. 2014;365: 32–5.
44. Amir-Aslani A, Duffaud M, Xu C. Valorisation d'un produit biosimilaire. Spectra Biologie. Nov. 2014;(211): 39–41.

1 Annexe 1 : Article Valorisation d'un produit « Biosimilaire »

UN POINT SUR

Arslan AMIR-ASLANI*, Maxime DUFFAUD*, Cécile XU*

Valorisation d'un produit « biosimilaire »

Depuis une trentaine d'années le secteur des biotechnologies a contribué à la commercialisation d'une centaine de médicaments issus de ces biotechs, dont certains jouissent d'un potentiel de « blockbuster ». Parmi les vingt premiers médicaments vendus dans le monde, huit sont issus de ce secteur et plusieurs centaines sont en cours de mise au point. Or, depuis une dizaine d'années, un certain nombre des produits issus des biotechnologies se trouvent dans la même configuration que les blockbusters d'origine chimique, à savoir la perte de leur brevet, et doivent ainsi faire face à une concurrence de la part des produits biosimilaires (1).

Or, les grandes firmes biopharmaceutiques utilisent le *Product Life Cycle Management*, ou « PLM », comme un véritable outil stratégique : il leur permet d'accompagner un produit tout au long de son cycle de vie afin d'optimiser son exploitation dans un environnement en constant changement. La gestion du cycle de vie d'un biomédicament est d'autant plus cruciale que la durée de R&D nécessaire est de plus en plus longue, laissant ainsi très peu de temps à l'exploitation commerciale d'un produit. C'est pourquoi les stratégies de PLM sont mises en place en réaction à la perte d'un brevet (2).

Les stratégies de PLM font aujourd'hui partie intégrante des préoccupations stratégiques de l'industrie biopharmaceutique, leur objectif étant d'influencer favorablement le retour sur investissement du portefeuille de produits en vue de préserver une part de marché conséquente face à la concurrence des produits biosimilaires. Ainsi, il est nécessaire d'établir et d'analyser des indicateurs de performance spécifiques au PLM afin de mieux cerner la taille potentielle d'un marché pour un produit biosimilaire.

Valoriser un projet de R&D consiste à estimer sa rentabilité en amont de l'étape de commercialisation. En effet, la valorisation d'un produit de biotechnologie classique est un processus particulièrement complexe car il s'agit d'établir un lien entre la promesse d'une technologie en développement, son potentiel commercial et les retombées financières attendues. L'analyse en est d'autant plus difficile que les fondamentaux sont intrinsèquement difficiles à cerner pour les projets issus du secteur de la biotechnologie. Or, en ce qui concerne les produits biosimilaires, la situation est très différente puisque ces incertitudes économiques et financières n'existent plus ! Par contre, plusieurs paramètres restent à déterminer : la vitesse du déclin des ventes du produit d'origine,

les stratégies PLM mises en place par les laboratoires pour contrer ce déclin et anticiper l'amplitude de la baisse de prix éventuelle du produit d'origine et son impact sur la taille du marché. Contrairement à des médicaments classiques qui peuvent accuser une diminution de leurs ventes pouvant aller jusqu'à 90 % après 9 mois suite à l'expiration d'un brevet, les biomédicaments pourraient accuser une baisse de ventes du produit d'origine de seulement 20 à 30%. Pour les produits biopharmaceutiques la situation est moins dramatique à cause d'une absence d'interchangeabilité entre produits et un nombre plus restreint de concurrents dus aux investissements élevés nécessaires notamment pour la production des produits.

Du fait d'informations intrinsèques observables sur les biomédicaments d'origine, et notamment sur leur potentiel de croissance, il est plus facile pour un analyste d'apprécier le risque économique et financier, en particulier en ce qui concerne les produits biosimilaires. De plus, la difficulté du développement d'un biosimilaire ne se situe pas au niveau de l'identification du principe actif mais plutôt au niveau du procédé de fabrication (3).

L'approche par rNPV (*Risk-Adjusted Net Present Value*) est utilisée par les professionnels pour évaluer un projet R&D en cours de développement. Cette méthode dérive de l'approche des DCF (*Discounted Cash Flow*). Elle consiste à évaluer les revenus futurs avec précision, selon le plan d'exploitation déterminé, en tenant compte de la pérennité économique du projet. Dans la pratique, les flux de trésorerie libres (*Free Cash Flow*) pour un produit pharmaceutique (en mesurant les revenus et les coûts associés à cette exploitation) sont calculés sur une échelle de temps limitée comprise entre 8 et 10 ans ! Cette méthode permet d'estimer les flux financiers pour chaque année sur un horizon prévisionnel déterminé, pour ensuite les actualiser au taux représentant le coût de la rentabilité financière attendue par l'investisseur. Cette rentabilité recherchée est d'autant plus élevée que les flux financiers attendus présentent des incertitudes (4).

La méthode rNPV repose sur la valorisation d'un projet R&D (donc non commercialisé) à partir des flux de trésorerie attendus sur le long terme. Sa mise en œuvre nécessite une bonne compréhension de la chaîne de valeur du processus de médicaments ainsi que des risques croissants liés à la recherche de l'innovation. Il est nécessaire de comprendre la complexité de cet environnement en essayant de cerner les problématiques suivantes : plusieurs scénarios de marché (cible, taille, croissance

Figure 1
Exemple de
flux financiers
actualisés
par rNPV (4)
(le coût
d'investissement, la
durée et la probabilité
de succès d'une
phase à l'autre est
fonction de chaque
classe thérapeutique)

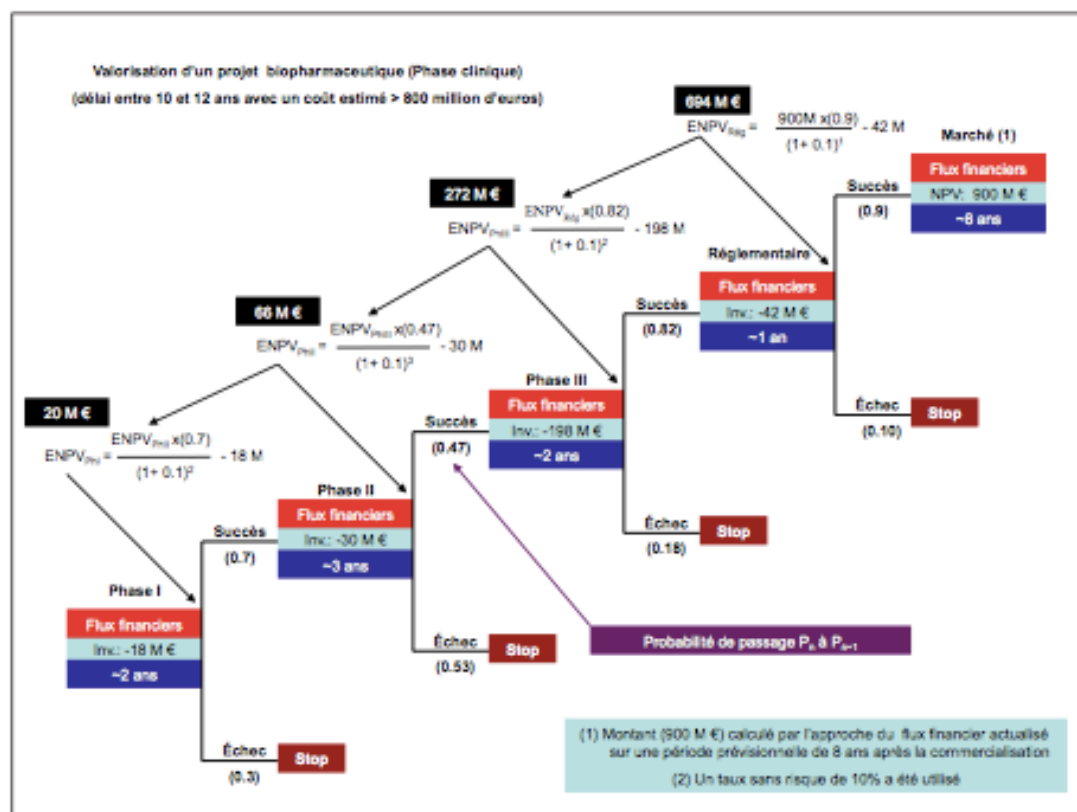
géographique, part de marché, prix...), analyse de la concurrence, risque réglementaire, juridique, technique ou financier, mode de développement de la technologie et compatibilité avec la stratégie d'entreprise, évaluation avec des transactions comparables, mode de commercialisation des produits (*royalties, milestones*), coûts marketing, degré d'innovation, calendrier du processus d'agrément, évolution probable des politiques de remboursement, succès/échec clinique constaté pour des produits similaires, investissement futur nécessaire, etc... (4)

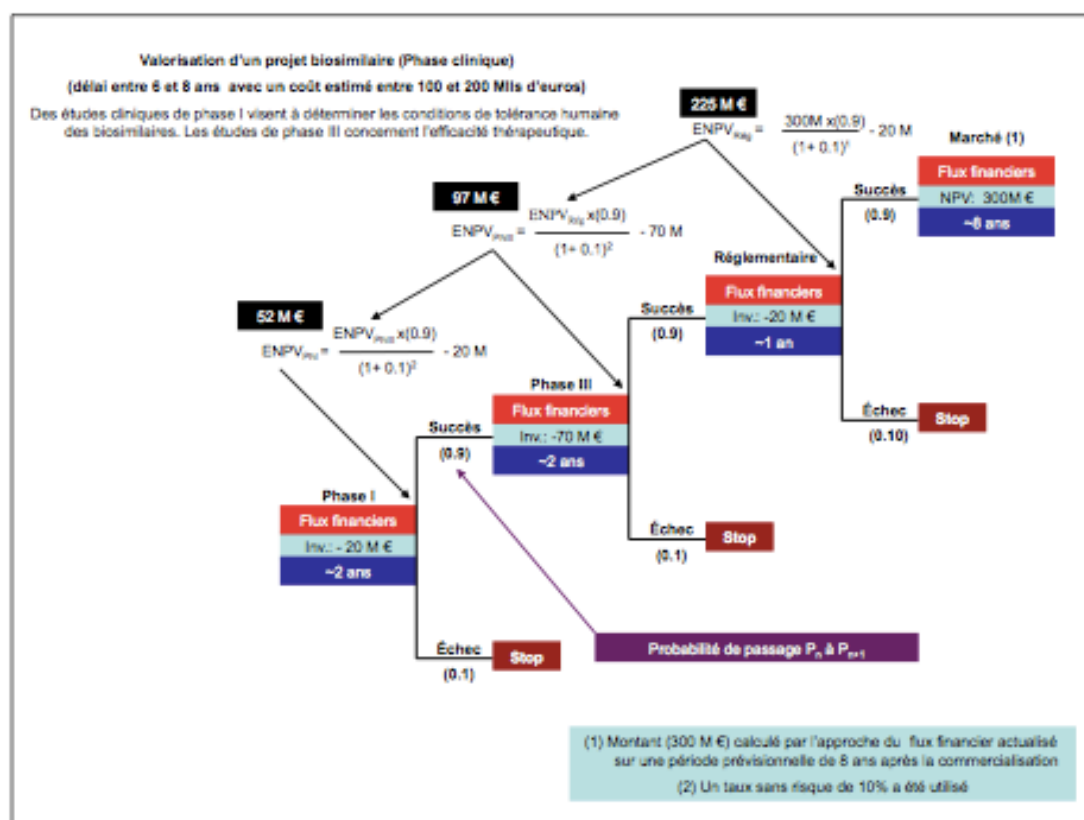
Ensuite, les projections sont établies sur un horizon relativement long de 15 à 20 ans, afin de couvrir le cycle de vie du produit depuis son état de développement actuel jusqu'à l'expiration du brevet. Le projet R&D d'un produit biosimilaire demande de se baser sur les données disponibles pour le bioproduit d'origine. Il faut établir des prévisions financières pertinentes fondées sur des données fiables et cohérentes. A titre d'exemple, il est parfaitement réaliste pour un produit générant 5 milliards de dollars de chiffre d'affaires de prévoir que 1 milliard de dollars sera conservé par le laboratoire commercialisant le produit d'origine, 1 milliard de dollars sera conservé

suite à la mise en place des politiques PLM, et 1,5 milliard sera perdu suite à une érosion des prix ! Finalement il reste 1,5 milliard pour l'ensemble des produits biosimilaires. Pour la période de commercialisation établie, il sera possible par la suite d'estimer la valeur du projet à chaque étape de son développement pendant la phase clinique. Ces flux de trésorerie seront estimés sur une base probabilisée (Figures 1 et 2).

Conclusion

Les méthodes de valorisation financière sont souvent utilisées de façon ponctuelle, notamment à l'occasion d'un projet de partenariat. Elles peuvent également être mises en œuvre pour la construction d'un plan de communication financière (stratégique) avec les marchés financiers. En effet, une démarche d'analyse par le biais de la méthode rNPV peut combler le déficit d'informations observables sur ces produits, voire sur ces sociétés de biotechnologie qui reposent souvent sur un ou deux produits en cours de développement. En effet, les marchés financiers éprouvent beaucoup de difficulté quant à l'appréciation du risque économique et financier pour des projets de R&D caractérisés par un





découpage trop important entre le développement et la commercialisation. Ces considérations nous conduisent à déduire intuitivement que les cours boursiers ne reflètent pas toujours correctement le capital de la R&D des firmes dont les activités de R&D sont intenses, notamment celles qui façonnent le potentiel de croissance et les avantages stratégiques de la firme.

L'approche rNPV avec arbre de décision est en mesure de présenter d'une manière schématique les flux financiers actualisés tout en prenant en compte les conditions de fonctionnement d'un projet en termes de coût, de délai, et de probabilité de succès. En quelque sorte, elle permet de rendre visible l'incertitude structurelle qui caractérise les projets de R&D et d'attacher une valeur aux étapes clés de la chaîne de valeur de ces projets.

Les firmes sont cependant les seules réellement capables d'identifier avec précision les actifs immatériels en général et les éléments de coûts pouvant être imputés dans la R&D. Néanmoins, grâce à cette méthode les investisseurs peuvent s'affranchir des choix stratégiques des firmes en matière de divulgation volontaire d'information sur les dépenses en R&D. La visualisation du

processus et le caractère optionnel de chaque étape va permettre aux investisseurs de raisonner à la fois sur le court-terme et sur le long-terme, car en effet, ils n'ont pas toujours toute l'information leur permettant d'anticiper le retour sur investissement sur le long-terme - c'est là l'une des caractéristiques majeure des investissements en R&D et de la divulgation volontaire d'information.

Quel que soit le vecteur de communication choisi par les firmes de biotechnologie, la méthode rNPV va permettre aux investisseurs d'être en mesure de vérifier d'une manière claire et structurée la valeur potentielle, la stratégie et le positionnement de la firme.

RÉFÉRENCES

- (1) DELAUNAY J., AMIR-ASLANI A., Les biosimilaires (Part 1) : Enjeux et opportunités, *Spectra Biologie*, 2014, 208-37-38
- (2) THOMAS AL., AMIR-ASLANI A., Le management du cycle de vie des produits dans l'industrie pharmaceutique, *Biofutur*, 2010, 314-56-59
- (3) AMIR-ASLANI A., LACOMBET, MEGARBANE B., Les bio-similaires (Part 2) : Un modèle économique alternatif pour les biotechnologies et propice pour la France, *Spectra Biologie*, 2014, 314-39-40
- (4) AMIR-ASLANI A., Valorisation d'une entreprise de biotechnologie, *Analyse Financière*, 2014, 53-63-65

Figure 2
Exemple de Flux financiers actualisés par rNPV (4)
(le coût d'investissement, la durée et la probabilité de succès d'une phase à l'autre est fonction de chaque classe thérapeutique)

2 Annexe 2 : Top 10 des médicaments les plus vendus en Europe en 2013

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA
2	SERETIDE	SERETIDE	SERETIDE	LIPITOR	SERETIDE	SERETIDE
3	PLAVIX	PLAVIX	HUMIRA	HUMIRA	HERCEPTIN	ENBREL
4	HERCEPTIN	ENBREL	ENBREL	ENBREL	ENBREL	HERCEPTIN
5	ENBREL	HERCEPTIN	HERCEPTIN	HERCEPTIN	LIPITOR	MABTHERA
6	ZYPREXA	HUMIRA	LOVENOX	LOVENOX	MABTHERA	REMICADE
7	LOVENOX	LOVENOX	AVASTIN	MABTHERA	LOVENOX	LOVENOX
8	GLIVEC	GLIVEC	MABTHERA	AVASTIN	REMICADE	AVASTIN
9	PANTOZOL	ZYPREXA	GLIVEC	REMICADE	AVASTIN	LUCENTIS
10	SYMBICORT	MABTHERA	ZYPREXA	GLIVEC	SPIRIVA	LYRICA

 Small molecule products
  Biologic products

Source: IMS Health, MIDAS, MAT June 2013

3 Annexe 3 : Principales classes des médicaments biologiques

Classe thérapeutique	Définition
Somatotropine (Hormone de croissance)	Protéine non glycosylée de 191 acides aminés. Utilisée pour un retard de croissance, un déficit en hormone de croissance, le syndrome de l'intestin court et la perte de poids liée au VIH
Erythropoïétine	Hormone protéique fortement glycosylée de 165 acides aminés stimulant la production des globules rouges Utilisée pour traiter l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique ou patients atteints de cancer qui recevant une chimiothérapie
Filgrastim (G-CSF)	Protéine glycosylée de 174 acides aminés qui stimule la production de globules blancs Utilisée pour rétablir les niveaux de globules blancs et prévenir les infections chez les patients atteints de cancer ou qui ont eu une greffe de moelle osseuse
Insuline	Peptide de 51 acides aminés Utilisée dans le diabète de type I et II
Interféron Alpha	Protéine de 165 acides aminés sécrétée en réponse à une infection. Utilisée pour les hépatites chroniques de types B et C ou les cancers
Héparines	Polysaccharides non ramifiés utilisés comme anticoagulants
Anticorps monoclonaux	Les anticorps sont des protéines fabriquées par le système de défense de l'organisme (système immunitaire). Les anticorps monoclonaux sont des substances qui peuvent reconnaître les antigènes spécifiques exprimés à la surface des cellules cancéreuses et s'y lier. Ils sont notamment utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.
Interférons Béta	Glycoprotéine de 166 acides aminés sécrétée en réponse à une infection. Utilisée dans la sclérose en plaques
Follitropine (FSH)	Glycoprotéine composée de deux chaînes polypeptidiques régulant la croissance, le développement et la reproduction. Utilisée en médecine de fertilisation pour les femmes et pour les hommes pour induire et maintenir la spermatogenèse

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



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 ».

LES ENJEUX DES BIOSIMILAIRES, DU MODELE ECONOMIQUE A LA VALORISATION

RESUME :

A l'instar de ce qu'a pu connaître le marché pharmaceutique classique, à savoir une productivité en R&D de plus en plus faiblissante et la chute des brevets de ses *blockbusters*, l'industrie des biotechnologies rencontre aujourd'hui les mêmes problèmes et les mêmes enjeux. L'autorisation de commercialisation du premier biosimilaire Omnitrope® (somatotropine) du laboratoire Sandoz, en 2006, ouvre la voie d'une compétition très féroce entre les fabricants de biosimilaires et les laboratoires innovants détenteurs des brevets. Des stratégies de management du cycle de vie des produits (*Product Lifecycle Management*) sont mises en place pour guider les produits innovants tout au long de leur cycle de vie afin d'en optimiser leur exploitation et de lutter contre l'arrivée de ces thérapies à moindre coût.

Dans une quête perpétuelle de réaliser des économies de santé, les gouvernements ainsi que les organismes payeurs exercent des pressions sur les coûts et incitent à la concurrence. De plus, le vieillissement des populations dans les pays émergents, couplé à leur faible capacité à payer, nécessite un accès aux soins de qualité à moindre coût. Les biosimilaires répondent-ils aux exigences ? De part leur nature et leur procédé de fabrication, les biosimilaires ne sont pas réellement identiques aux biologiques de référence. Quelles conséquences quant à leur sécurité ? La substitution ? Quel modèle pour la France ?

LES MOTS CLES : Biosimilaires - Modèle économique - Valorisation - Médicaments biologiques - Brevets, Substitution

ADRESSE : 810 chemin de laudon 74600 Quintal

FILIERE : Industrie