

L'impact des politiques et des réglementations sur les biosimilaires dans l'Union Européenne, aux États Unis, en Inde, au Brésil, en Chine et en Corée du Sud

Alice Bousselet

▶ To cite this version:

Alice Bousselet. L'impact des politiques et des réglementations sur les biosimilaires dans l'Union Européenne, aux États Unis, en Inde, au Brésil, en Chine et en Corée du Sud. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01186057

HAL Id: dumas-01186057 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01186057

Submitted on 24 Aug 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4 Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

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

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

Université Joseph Fourier – Grenoble Faculté de pharmacie

Année 2014

L'impact des politiques et des réglementations sur les biosimilaires dans l'Union Européenne, aux Etats Unis, en Inde, au Brésil, en Chine et en Corée du Sud

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

Alice BOUSSELET,

Née le 15 juin 1988, à Villeurbanne (69)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

<u>Président du jury :</u> Mme le Pr Martine Deletraz

Membres du jury: Mme le Dr Sophie Dufay

Mr le Pr Jean Hugues Trouvin

Mr le Dr Jean François Carmier





Domaine de la Merci - BP 170 La Tronche 38042 Grenoble Cedex 9 - France Téléphone : 04 76 63 71 00 - Fax : 04 76 63 71 70

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RI BUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DPT*	LABORATOIRE*
MCU	ALDEBERT	Delphine D4 LAPM-UM		LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA- INSERM U 1055
MCU-PH	BEDOUCH	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-UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.BUMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON- MARJOLLET	Anne	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS-UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM-UMR CNRS 5163 UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS

PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 UJF		
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU		
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS		
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	SIS-EAM 4128 UCB		
MCU	DEMEILLERS	Christine	D1	LBFA- INSERM U 1055		
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 UMR 5075 CNRS		
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042		
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042		
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042		
PRCE	FITE	Andrée	D6			
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 UJF		
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3			
MCU-PH	GERMI	Raphaele	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS		
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS		
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM-UMR 5063 UJF CNRS		
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042		
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6			
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5			
Professeur Emérite	GRILLOT	Renée	D4			
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS		
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS		
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA- INSERM U 1055		
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042		
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 UJF		
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV UMR 5249 CEA CNRS UJF		
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1			
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 UJF		

PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi TIMC IMAG UMR 5525 UJF CNRS	
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	LECA	
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 UJF	
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	LECA	
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
MCU	PERES	Basile	D3	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
PU	PEYRIN	Eric	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.BUMR E3 CEA UJF	
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042	
PAST	RIEU	Isabelle	D5		
Professeur Emérite	ROUSSEL	Anne Marie	D1		
PU-PH	SEVE	Michel	D1	IAB-CR INSERM UJF U823	
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS	
PAST	TROUILLER	Patrice	D5		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM-UMR 5063 UJF CNRS	

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements

D2 : Département « Bases Physicochimique du Médicament »

D3: Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

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

D5: Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6: Département « Anglais »

*AGIM: Age - Imagerie - Modélisation

ATER: Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

IAB : Institut Albert Bonniot IBS : Institut de Biologie Structurale

CEA: Centre Energie Atomique **CHU**: Centre hospitalier Universitaire

CIB: Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EAM: Equipe d'Accueil Mixte

EMBL: European Molecular Biology Laboratory

HP2: Hypoxie PhysioPathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

iRT SV: Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant

LAPM: Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LECA: Laboratoire d'Ecologie Alpine

LBFA: Laboratoire Bioenergétique Fondamentales et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB: Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

MCU: Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH: Maitre de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier

PAST: Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG: Professeur Agrégé

PRCE: Professeur certifié affecté à l'enseignement

PU: Professeur des Universités

PU-PH: Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

SMUR: Service mobile d'urgence et de réanimation

SyNaBi: Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimétiques et Biotechnologies

THEMAS: Epidemiologie et méthodologie de la recherche clinique

THEREX : Thérapeutique Recombinante Expérimentale

TIMC – IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interaction

Remerciements

La personne à l'origine de cette thèse est le Dr Sophie Dufay, maitre de conférence à l'université de pharmacie de Hong Kong. Sans elle, rien n'aurait été possible, je n'aurais pas eu la joie de découvrir le sujet passionnant que sont les biosimilaires, mais encore plus important selon moi, je n'aurais pas eu cette ouverture sur le monde, et je serais restée dans le schéma classique européen. Je lui dois donc un énorme merci pour sa passion, sa soif de connaissances et pour toutes les découvertes qu'elle m'a permis de faire!

Ensuite il me faut remercier Jean Hugues Trouvin pour avoir accepté de juger ce travail, pour ses conseils avisés, pour sa passion et sa volonté de la transmettre.

Une autre personne m'ayant poussé sur le sujet des biosimilaires et que je tiens à remercier du fond du cœur, c'est Jean François Carmier. Il m'a poussé vers ce sujet et il a toujours été là pour me conseiller, me donner son avis (précieux).

Martine Deletraz qui m'a accompagnée durant toute ma scolarité de pharmacien, qui a su nous transmettre les notions de réglementation, indispensable pour notre métier, tout en sachant nous intéresser et rien que pour cela, merci! Merci également pour votre passion sans faille pour ce métier que vous transmettez à toutes les filières, vous êtes inspirante!

Mes parents, qui ont toujours été d'un soutien sans faille, les mots ne sont pas assez forts pour exprimer toute la chance que j'ai de vous avoir. C'est vous qui nous avez permis de devenir des personnes bien dans leurs baskets et curieuses du monde qui nous entoure.

Mes frangins, qui œuvrent dans l'ombre, mais grâce à qui je connais les règles du football américain et tout un tas d'autres choses primordiales.

Mes amis, qui sont évidemment les meilleurs du monde.

Un merci tout spécial aux pharmaciens, qui sont les plus susceptibles de lire ce travail : Claudie pour ton entrain, ta bonne humeur et ton soutien sans limite, Geoffrey pour ton coté touche à tout qui est capable d'installer des logiciels indispensables sur mon ordinateur tout en m'enquérant des dernières nouveautés pharmaceutiques les plus pointues. Audrey pour ton audace, ta motivation et ta soif de découverte de nouveaux horizons ; Bérangère pour tous ces TP qui n'auraient pas eu la même saveur, Flavie, ma comparse de CTD, un sérieux pilier dans cette cinquième année, Audrey et Jean François, pour votre bonne humeur et votre sérieux. Et enfin ma comparse depuis le lycée et mon interne préférée (désolée pour les autres), Anne Laure, qui m'a toujours prodigué de très bons conseils, qui est toujours partante (sauf articles en retard...) pour une soirée filles.

Et enfin Laurent, mon soutien ultime et absolu.

Table des matières

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
I. LES BIOSIMILAIRES	
DEFINITION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE	
DEFINITION D'UN BIOSIMILAIRE	
3. PROCEDE DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE	
4. LA DENOMINATION	17
5. AUTRES SPECIFICITES LIEES AUX BIOSIMILAIRES	
6. L'IMMUNOGENICITE	
7. QUELQUES CHIFFRES SUR LES BIOSIMILAIRES	22
II. L'UNION EUROPEENNE	23
1. Introduction	
2. Un peu d'histoire	
3. LES RECOMMANDATIONS EN VIGUEUR EN EUROPE	
a. Le cadre réglementaire	
b. Les Recommandations	
4. CAS MARQUANTS DANS L'HISTOIRE EUROPEENNE DES BIOSIMILAIRES	
5. LES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHE EUROPEEN6. DES DIFFERENCES AU SEIN DES PAYS DE L'UNION EUROPEENNE	
7. LES FREINS AU DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHE EUROPEEN	
III. LES ETATS UNIS	
1. INTRODUCTION	
LES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHE AMERICAIN	
4. LES RECOMMANDATIONS	
a) Introduction	
b) Qualité	
c) Tests précliniques	
d) Tests cliniques	
e) Exigences post-commercialisation	
5. LA NOTION D'INTERCHANGEABILITE : APPLICABLE OU NON ?	49
IV. L'INDE	50
1. Introduction	
2. LE PROBLEME DES BREVETS EN INDE	
3. LES PRODUITS NON INNOVANTS SUR LE MARCHE INDIEN	
4. LES RECOMMANDATIONS	
a) Introduction	
b) Qualité	
c) Tests précliniques	
d) Tests cliniquese) Exigences post commercialisation	
,	
V. LE BRESIL	
1. INTRODUCTION	
UNE COUVERTURE DE SANTE POUR TOUS ASSEZ COUTEUSE RECOMMANDATIONS	
3. RECOMMANDATIONS	
W. I. THE VANCEUTE	

b) Qualité	62
c) Tests précliniques	62
d) Tests cliniques	63
e) Exigences post commercialisation	
4. LES PRODUITS NON INNOVANTS SUR LE MARCHE BRESILIEN	64
VI. LA CHINE	66
1. Introduction	67
2. Decisions politiques	67
3. LES ENTREPRISES DE PRODUITS NON INNOVANTS EN CHINE	68
4. LE CAS DE HONG KONG	71
a) Les produits non innovants sur le marché à Hong Kong	
b) Fonctionnement du système de santé Hong Kongais	
VII. LA COREE DU SUD	74
1. Presentation du pays	74
2. Une volonte forte du gouvernement	75
3. LES RECOMMANDATIONS	76
a) Introduction	76
b) Qualité	77
c) Tests précliniques	77
d) Tests cliniques	
e) Exigences post commercialisation	
4. LES PRODUITS NON INNOVANTS SUR LE MARCHE COREEN	
5. LES ENTREPRISES COREENNES DE BIOSIMILAIRES	81
VIII. DISCUSSION	86
CONCLUSION	94
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	
RÉSUMÉ	

Table des figures

Figure 1 Evolution des dépenses pour les médicaments biologiques à travers le monde Figure 2 Evolution des parts de marché des copies de l'Erythropoïétine dans des pays er voie de développement Figure 3 Pourcentage de vente de Biosimilaires par classe de produit dans le marché tot Figure 4 Les médicaments biologiques à Hong Kong	n 23 al ³⁴ 39
Table des tableaux	
Tableau 1 les différentes dénominations en anglais et en français ⁴	19
Tableau 2 PIB des différents pays européens ¹⁷	24
Tableau 3 Contenu du CTD européen pour les biosimilaires	31
Tableau 4 les biosimilaires acceptés par l'EMA	34
Tableau 5 (suite) les biosimilaires acceptés par l'EMA	35
Tableau 6 Biosimilaires et réglementation dans les pays européens ³³	37
Tableau 7 (Suite) Biosimilaires et réglementation dans les pays européens ³³	
Tableau 8 Produits non innovants sur le marché Indien	
Tableau 9 (suite) Produits non innovants sur le marché Indien	55
Tableau 10 Produits non innovants sur le marché brésilien	
Tableau 11 (suite) Produits non innovants sur le marché brésilien	
Tableau 12 Compagnies chinoises impliquées sur le marché des poduits non innovants	69
Tableau 13 (suite) Compagnies chinoises impliquées sur le marché des poduits non	
innovants	
Tableau 14 liste de produits biologiques autorisés à Hong Kong	
Tableau 15 Produits non innovants sur le marché de la Corée du Sud	80
Tableau 16 Produits non innovants en développement en Corée du Sud 109,110	83
Tableau 17 (suite) Produits non innovants en développement en Corée du Sud ^{109,110}	84
Tableau 18 Récapitulatif des recommandations sur les biosimilaires	91
Tableau 19 (suite) Récapitulatif des recommandations sur les biosimilaires	92

Liste des abréviations

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANVISA Agencia Nacional de Vigilancia

API Active Pharmaceutical Ingredient

BRICS Accronyme de Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud

CHMP Comité des produits de santé

CMO Contract Manufacturing Organization

DCI Dénomination Commune Internationale

EGA The European Generic medicine association

EMA Agence Européenne du Médicament

EPO Erythropoietine

FDA Food and Drug Agency

G-CSF Granulocyte colony stimulating factor

HbA1c Hémoglobine glyquée A1

HBPM Héparine de Bas Poids Moléculaire

HIRA Health Insurance Review Agency

ICH The International Conference on Harmonisation

IL-2 Interleukine 2

KFDA Korean Food and Drug Administration

NHIC National Health Corporation

NRHM National Rural Health Mission

OMS Organisation mondiale de la santé

PIB Produit Intérieur Brut

PRCA Pure Red Cell Aplasia

PSUR Periodic Safety Update Report

PUI Pharmacie d'usage intérieur

r-FSH Hormone Folliculo Stimulante Humaine

RCP Résumé Caractéristiques Produit

SUS Sistema Unico de Saude

TNF Tumor Necrosis Factor

TRIPS Trade Related aspects of Intellectual Property Rights

UE Union Européenne

US United State

Introduction

Actuellement, le système de santé français offre un panel important de traitements à toute la population et pour des maladies de plus en plus complexes. Parmi ces traitements, les innovations majeures de ces dernières années sont issues des biotechnologies. Impossible de ne pas citer l'infliximab, Remicade[®], un anticorps monoclonal utilisé à grande échelle dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques et qui a grandement amélioré le pronostic thérapeutique et la qualité de vie des patients. Mais c'est loin d'être le seul produit puisqu'à eux seuls les médicaments issus des biotechnologies représentent plus d'une centaine de spécialités en France.

Le frein majeur de ces produits est leur prix. En effet, la France a la chance de posséder un système de santé performant qui lui permet de soigner toute sa population sans faire de discrimination mais, dans un contexte de déficit budgétaire important du système de financement de la santé, le futur pourraient être différent et l'accès aux traitements chers plus restrictif. De plus, tous les pays n'ont pas la chance de pouvoir financer un système de santé aussi abouti, ce qui prive une grande partie de la population mondiale d'un accès à ces molécules biologiques très efficaces mais très onéreuses. Cependant, comme pour tous les médicaments, le temps pourrait être un allié précieux et réouvrir la compétition puisqu'un certain nombre d'entres eux ont vu la fin de leur période d'exclusivité. Et c'est à cette occasion que se pose la question des génériques des produits biologiques. La réponse est complexe, et ceci à cause de la complexité des molécules qui ne peuvent (et ne doivent) pas être assimilées aux molécules chimiques. Les réglementations commencent à émerger pour ce type de copies de produits biologiques qui ont été nommées biosimilaires pour bien les différencier des génériques.

La problématique de cette thèse est la suivante : quelle politique et quelles réglementation ont été mises en place pour gérer la question clé des copies de médicaments biologiques ? Ce travail se limite à 6 pays (ou ensemble de pays) que sont l'Union Européenne, les Etats Unis, l'Inde, le Brésil, la Chine et la Corée du Sud.

Il s'agit d'un choix arbitraire mais justifiable : historiquement, **l'Union Européenne** est la première à s'être intéressée aux biosimilaires et à avoir publiée une réglementation spécifique. Ensuite les **Etats Unis** représentent encore le premier marché mondial en terme

de volume de médicaments vendus mais également sur le plan économique avec une concentration de sociétés pharmaceutiques biologiques de taille importante, il est donc indispensable de savoir ce qui s'y passe. Ensuite le choix s'est porté sur les acteurs majeurs que sont l'Inde, la Chine et le Brésil. Leurs marchés domestiques sont très importants, et ce sont également des pays qui ont décidé de développer des réglementations sur les biosimilaires. L'Inde et la Chine sont des pays très investis sur le marché des produits pharmaceutiques (au sens large, incluant les substances actives) et eux-même représentent une part importante de la population mondiale. Le Brésil est le pays le plus peuplé d'Amérique Latine. Il reste, pour finir, la Corée du Sud, qui représente un intérêt majeur car le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal, accepté par l'EMA en juin 2013, est fabriqué et commercialisé par une entreprise sud coréenne. Le pays est donc intéressant pour ses entreprises investies dans les biosimilaires et également pour ses recommandations qui ont été publiées en 2009.

Ce travail est divisé en plusieurs axes, la première partie traitera des biosimilaires en général et des problématiques liées à ces produits puis dans un deuxième temps sera évoquée la place des biosimilaires dans tous les pays cités plus haut à travers la réglementation, le système de santé, les investissements éventuels de leur gouvernement. Pour tous les pays, hormis la Chine, une liste des biosimilaires sur le marché sera présentée ainsi que les entreprises qui les produisent. Il s'agit donc d'une photographie à un instant t de la situation dans ces pays car les données évoluent très vite.

I. Les biosimilaires

« Les médicaments biosimilaires présentent de nouvelles opportunités, tant pour l'expansion de notre industrie générique que pour le contrôle des dépenses nationales de santé. Néanmoins, ces produits complexes doivent se conformer aux mêmes normes rigoureuses de qualité, de sécurité et d'efficacité que tout autre médicament, dans l'intérêt des patients européens ».

Günter Verheugen, Vice-président de la Commission Européenne. Bruxelles, 18 avril 2006.

Cette partie traite des biosimilaires dans leur globalité avec, dans un premier temps, des rappels de nomenclature et de dénomination, suivis d'une description des problématiques liées aux biosimilaires que sont l'immunogénécité et la substitution. La dernière partie abordera le marché des biosimilaires au niveau mondial.

1. Définition d'un médicament biologique

La définition d'un médicament biologique est donnée par la directive 2003/63/CE, « un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui 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 physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

La totalité des biosimilaires développés et enregistrés en Europe sont des protéines recombinantes, fabriquées par génie génétique, c'est à dire que ces protéines sont fabriquées par des systèmes biologiques (bactéries, levures, cellules humaines ou animales, de plantes) dont les gènes ont été modifiés pour exprimer une protéine de séquence humaine et d'intérêt thérapeutique comme l'insuline, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine... Ce sont donc des molécules plus complexes que les principes actifs chimiques « classiques » car elles possèdent une structure primaire, secondaire, tertiaire et même parfois quaternaire qu'il est nécessaire de maitriser et de caractériser étant donné leur impact sur le profil d'efficacité et de sécurité chez les patients.

2. Définition d'un biosimilaire

D'après l'Agence Européenne du Médicament¹, un biosimilaire est défini par : « Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est développé pour être similaire à un médicament biologique existant (le «médicament de référence»). Les biosimilaires sont à distinguer des génériques, qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leur médicament de référence.

Le principe actif d'un biosimilaire et celui de son médicament de référence sont essentiellement la même substance biologique, bien qu'il puisse y avoir des différences

mineures au niveau de leur structure moléculaire en raison de leurs méthodes de production. Tout comme le médicament de référence, le biosimilaire présente un certain degré de variabilité naturelle. Pour obtenir une approbation, il doit être prouvé que sa variabilité et les éventuelles différences qu'il présente par rapport à son médicament de référence n'affectent ni la sécurité ni l'efficacité »

Cette définition de l'EMA permet de poser un cadre réglementaire bien défini autour du biosimilaire. Il est intrinsèquement lié à son produit de référence puisque son autorisation de mise sur le marché est dépendante des données comparatives obtenues entre les deux. Et toute variation de structures, d'efficacité ou de sécurité doit être soigneusement justifiée pour espérer voir le produit sur le marché.

La réglementation des biosimilaires s'inspire préalablement de celle des génériques mais avec un système d'évaluation plus strict et approfondi, bien que simplifiée par rapport à un médicament princeps.

3. Procédé de fabrication d'un médicament biologique

Le principe actif des génériques est obtenu par synthèse chimique et c'est une molécule de petite taille. Généralement le procédé de fabrication est simple et obtenir une copie identique au princeps présente peu de difficultés. Pour être autorisé sur le marché européen, le générique doit ainsi justifier la même composition chimique et pharmaceutique que le produit princeps et démontrer sa bioéquivalence par des études de biodisponibilité.

Les méthodes de fabrication des produits biologiques sont complètement différentes et bien plus complexes. De très faibles modifications dans le procédé de fabrication peuvent engendrer des changements majeurs sur ces protéines².

Les protéines sont obtenues grâce à l'expression d'un organisme cellulaire modifié par recombinaison génétique, dans la majorité des cas. Le procédé de fabrication inclut de nombreuses étapes, qui, toutes, peuvent engendrer des variations dans le produit fini. Une lignée cellulaire précise est utilisée pour produire la protéine. Le gène d'intérêt est incorporé dans leur système génétique. Ces cellules vont se multiplier dans un bioréacteur, cette phase est appelée un cycle de production. Les protéines obtenues ne sont pas toutes

complètes, puisque toutes les cellules ne sont pas au même stade, il est nécessaire ensuite de procéder à une élimination des protéines incomplètes. Ainsi le choix de la lignée cellulaire utilisée a une importance majeure. Elle va influencer le taux de rendement mais également les modifications biochimiques comme la glycosylation par exemple, qui peut engendrer des variations d'activités biologiques ou de pharmacocinétiques. Les impuretés comme des protéines ou des fragments d'ADN sont aussi spécifiques des cellules hôtes. Leur taux doit être minimisé pour éviter des problèmes d'immunogénicité.

L'étape suivante consiste à extraire les protéines de la culture cellulaire par centrifugation et filtration. Puis elles sont purifiées par chromatographie. Le principe actif est ainsi obtenu, ensuite il doit être formulé pour être stabilisé.

Le procédé de fabrication des produits biologiques est très complexe et très différent d'une synthèse chimique où le produit obtenu est reproductible et facilement caractérisable. Compte tenu de la diversité des procédés de fabrication des produits biologiques et des enjeux liés à ces modifications, il n'est pas envisageable d'exiger que le biosimilaire soit une copie identique au produit princeps.

4. La dénomination

Avec ce qui a été vu précédemment, il est très clair que les biosimilaires ne sont pas des génériques au sens strict du terme. Mais se pose un problème de terminologie : en effet, comment les nommer selon les différents cas (pays d'acceptation) qui existent, sans induire de confusion ?

En français le terme biosimilaire est utilisé, cependant, théoriquement, un biosimilaire correspond uniquement à un produit biologique qui satisfait aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament. Les produits sur le marché indien, par exemple, ne peuvent pas être considérés comme biosimilaire, puisque le cadre réglementaire est plus souple et que certains produits ont été acceptés avant la publication des recommandations locales. Ils sont qualifiés en anglais de « non innovator products ».

Dans ce travail, le terme biosimilaire sera utilisé pour les produits ayant été approuvés par l'EMA, en Europe. Le terme de produit non innovant, pour reprendre la terminologie anglaise, sera utilisé pour les produits acceptés dans les pays qui se sont donnés les moyens de développer une réglementation mais qui est différente de celle de l'Union Européenne

et où l'expertise des personnes habilitées à revoir les dossiers d'autorisation de mise sur le marché n'est pas forcément adaptée.

Scientifiquement parlant, il est important de différencier les « vrais » biosimilaires des autres. En effet, il est possible, suite à la parution récente d'articles, d'avoir des doutes quant à la qualité des produits non innovants. Dans un article de Schellekens³, celui-ci compare des Érythropoïétines n'ayant pas le statut de biosimilaires avec un produit de référence et les résultats sont assez négatifs : il existe des différences importantes en terme de caractéristiques physicochimiques et d'efficacité. Le danger serait donc l'apparition de problèmes d'immunogénicité qui peuvent être gravissimes ou tout simplement d'un effet moindre du produit pour des concentrations censément équivalentes au princeps.

Voici un tableau regroupant les différents termes existants, leur signification et leur implication :

Terme anglais	Traduction française	Définition	Implications	
Biosimilar (UE)/Follow on biologics (US)	Biosimilaire	Copie d'un produit biologique déjà autorisé sur le marché, qui a démontré sa similarité en termes de caractéristiques physicochimiques, d'efficacité et de sécurité, ceci grâce à un exercice solide de comparabilité	Il n'y a que très peu de différences entre un biosimilaire et un produit de référence, et celles-ci ne doivent pas avoir d'impact clinique. Le terme est retrouvé dans les pays ayant des cadres réglementaires stricts sur ces produits comme l'Union Européenne	
Me-too biological/biologic ou non innovator biological	Copie biologique ou produit non innovant	Produit biologique fabriqué sans tenir compte du produit de référence, pas comparé directement à celui-ci. Peut ou non avoir été comparé cliniquement au princeps	Absence de connaissance des différences physicochimiques avec les autres produits biologiques de la même classe. La comparaison clinique seule n'est pas assez sensible pour mettre en évidence des différences potentiellement dangereuses. Retrouvés dans des pays plus "légers" réglementairement parlant, comme la Chine.	
Second generation biological/biologic ou Biobetter	Produit biologique de seconde génération "Biobetter"	Produit biologique qui a été modifié structurellement pour augmenter ses performances cliniques	Molécules issues d'un développement classique, avec un dossier d'autorisation complet. Les différences sont intentionnelles et apparaitront logiquement lors des essais cliniques avec des différences d'efficacité et d'immunogénicité par exemple. C'est un moyen pour les entreprises de produits innovants de contrer l'apparition de biosimilaires à la fin du brevet	

Tableau 1 les différentes dénominations en anglais et en français⁴

5. Autres spécificités liées aux biosimilaires

La proximité de statut entre les génériques et les produits biosimilaires amène des problématiques qui sont très spécifiques à ces produits et liées à leur statut de produit

copie de produits innovants. ^{5,6} Le terme copie est évité dans les textes réglementaires mais il est beaucoup retrouvé dans le langage courant, d'où un usage parfois non approprié.

<u>L'extrapolation des indications</u> est autorisée spontanément pour un générique, dès l'instant que celui-ci a démontré sa bioéquivalence. Pour un produit princeps, l'extrapolation vers d'autres indications se justifie par des essais cliniques, qui ont un coût. Pour un biosimilaire, quelle indication investigue-t-on lors des essais cliniques et qu'est-ce qui est extrapolable? L'éthique est également un aspect à prendre en compte, la multiplicité des essais cliniques n'est pas souhaitable.

Scientifiquement parlant, il n'apparaît pas nécessaire de faire des essais cliniques pour une extrapolation d'indication si le mode d'action décrit dans cette nouvelle indication est le même que celui déjà investigué. Par exemple⁷, une érythropoïétine a été étudiée au cours de l'anémie chez le patient adulte insuffisant rénal chronique et lors de l'anémie induite par une chimiothérapie. Ce même produit a obtenu une AMM pour l'indication anémie de l'enfant insuffisant rénal chronique et en chirurgie orthopédique sans essai clinique, car il s'agit du même mode d'action.

Dans le cas d'un mode d'action non investigué auparavant, comme la fixation de la protéine sur d'autres récepteurs, des études cliniques supplémentaires sont nécessaires. Dans ce même article de la société française de néphrologie, reconnaît que le mode d'action a son importance mais, dans le cas de ce produit, n'est pas d'accord avec l'EMA. Pour la première erythropoietine acceptée par l'EMA, en 2007, les essais cliniques ont été réalisés chez le patient insuffisant rénal chronique et chez le patient traité par chimiothérapie. Une extension d'indications a été réalisée chez l'enfant insuffisant rénal chronique et en chirurgie orthopédique, sans réaliser d'études d'efficacité supplémentaires. Dans ce cas, le mécanisme d'action est le même mais les situations sont très différentes, donc la société de néphrologie recommande que l'extension d'indication ne soit possible qu'au cas par cas et sur la base d'étude d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance.

<u>L'interchangeabilité</u> représente « la possibilité, par une prescription médicale, d'échanger un médicament princeps par un produit non innovant/biosimilaire ou inversement ». Ce terme est retrouvé dans la réglementation américaine, le sujet sera abordé plus largement dans la partie dédiée aux Etats Unis.

<u>La substitution</u> a une valeur plus réglementaire car elle représente la possibilité donnée au pharmacien de remplacer le médicament prescrit sur l'ordonnance par un autre médicament inscrit sur la même liste de groupe de génériques.

6. L'immunogénicité

L'immunogénicité⁸ correspond au pouvoir d'un antigène à induire une réponse immunitaire chez un individu dans des conditions données. Toutes les protéines sont potentiellement immunogènes, donc les produits biologiques également. Cette réponse immunitaire peut avoir des conséquences très diverses, allant de la simple réaction de tolérance aux anticorps à un blocage complet de la protéine exogène, mais aussi de la protéine endogène, avec des conséquences gravissimes^{9,10}. C'est un des freins majeurs au développement des biosimilaires dans les pays développés.

L'immunogénicité des biosimilaires doit être étudiée avant autorisation car même si l'efficacité et la sécurité ont été démontrées comme similaire avec le princeps, cela peut être différent pour l'immunogénicité ¹¹ qui est un troisième critère à prendre en compte.

En suivant les recommandationss de l'EMA, l'immunogénicité des biosimilaires doit toujours être investiguée chez l'homme car les données chez l'animal ne sont pas assez prédictives d'une réponse immunitaire chez l'homme^{12,13}.

La réponse immunitaire contre un médicament biologique peut être influencée par de nombreux facteurs tels que le mode de fabrication, la purification (la présence d'impuretés liées aux protéines des cellules hôtes), la présence d'agrégation des protéines ou bien même dépendant du patient ⁸. C'est souvent un effet de classe et la voie d'administration joue aussi un rôle puisque, par exemple, les injections sous cutanées sont plus immunogènes que la voie intra veineuse¹⁴.

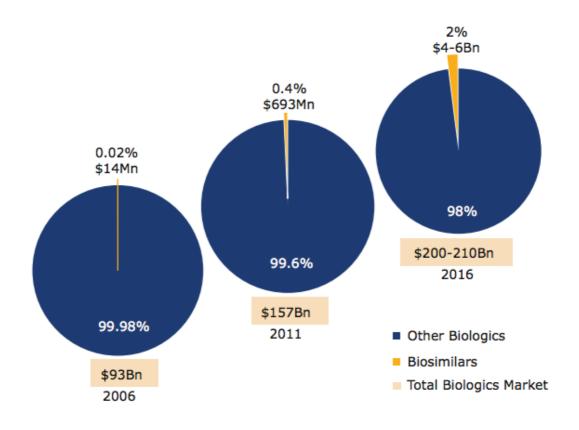
Les conséquences de ces problèmes d'immunogénicité peuvent être très variables et aller d'une absence totale de conséquence au décès du patient. Mais le plus souvent à une modification du profil d'efficacité et de tolérance est observé. En effet, comme les anticorps neutralisants vont directement altérer l'effet pharmacodynamique du produit (en bloquant le site actif de la protéine), leur liaison avec celle-ci va également altérer la pharmacocinétique.

Ainsi une solide pharmacovigilance doit être mise en place pour être à même de réagir rapidement en cas de problème avéré.

7. Quelques chiffres sur les biosimilaires

A l'heure actuelle les biosimilaires représentent, en dépenses, moins de 1% du marché mondial des médicaments biologiques mais ils sont en augmentation¹⁵:

Global Biologics Spending



Source: IMS Consulting Group, May 2012

Figure 1 Evolution des dépenses pour les médicaments biologiques à travers le monde

Au niveau mondial, les « non innovator products », c'est à dire les biosimilaires non approuvés selon les modalités développées par l'EMA (voir tableau 1), représentent une part majoritaire dans les pays en voie de développement, pour des raisons économiques ¹⁶.

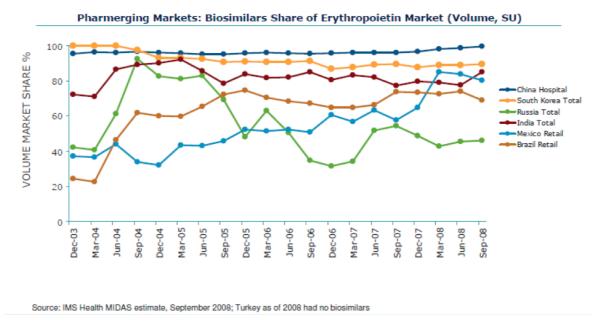


Figure 2 Evolution des parts de marché des copies de l'Erythropoïétine dans des pays en voie de développement

Bien avant que l'EMA ou que la FDA ne s'intéresse aux biosimilaires, les pays émergents avaient déjà dans leur marché une partie importante, si ce n'est la quasi-totalité de leurs produits biologiques, copiés. Et le terme est choisi de manière approprié, il n'est pas possible de parler de biosimilaires définis au sens de l'EMA mais bien de génériques, avec un dossier allégé, consistant à copier la structure d'acides aminés de la protéine originale, et à joindre une étude de bioéquivalence, sans investigation supplémentaire sur l'efficacité ou la sécurité du produit. Il est à noter que, jusqu'à récemment, n'était retrouvé sur ces marchés que les molécules biologiques dites simples, donc généralement de l'érythropoïétine, de l'hormone de croissance, de l'interféron et du filgrastim.

Ainsi les biosimilaires apparaissent comme des produits complexes, susceptibles de générer des questions importantes quant à leur sécurité pour le patient. C'est tout l'enjeu des réglementations de limiter ces risques au maximum et l'Union Européenne est la première région à avoir posé un cadre pour ce sujet.

II. L'Union Européenne

1. Introduction

L'Union Européenne représente l'association de vingt huit états européens qui délèguent ou transmettent l'exercice de certaines compétences à des organes communs. Voici un

tableau récapitulant les PIB des vingt huit Etats membres, qui permet de replacer le contexte économique des pays européens et de les situer les uns avec les autres ainsi qu'avec les autres pays traités dans ce document.

	Population			РІВ				PIB par habitant				
	2012	2013		2012	201	3	2012	201	3	2012	201	3
	millions d'habitants	millions d'habitants	UE 28 = 100%	milliards d'euros courants	milliards d'euros courants	UE 28 = 100%	milliards d'euros PPA (a)	milliards d'euros PPA (a)	UE 28 = 100%	euros PPA (a)	euros PPA (a)	UE 28 = 100%
France	65,4	65,7	12,9	2 032,3	2 059,9	15,7	1 869,7	1 879,9	13,9	28 500	28 530	107,1
Allemagne	81,9	82,1	16,1	2 666,4	2 737,6	20,9	2 663,2	2 695,2	19,9	32 510	32 830	123,2
Autriche	8,4	8,5	1,7	307,0	313,1	2,4	289,0	289,8	2,1	34 300	34 190	128,3
Belgique	11,1	11,1	2,2	375,9	382,7	2,9	350,6	350,6	2,6	31 720	31 580	118,5
Chypre	0,9	0,9	0,2	17,7	16,5	0,1	22,1	21,1	0,2	25 620	24 470	91,9
Espagne	46,2	45,9	9,0	1 029,3	1 023,0	7,8	1 158,6	1 154,6	8,5	25 100	25 150	94,4
Estonie	1,3	1,3	0,3	17,5	18,6	0,1	24,8	25,4	0,2	18 680	19 210	72,1
Finlande	5,4	5,4	1,1	192,4	193,4	1,5	165,0	162,8	1,2	30 470	29 930	112,3
Grèce	11,1	11,3	2,2	193,3	182,1	1,4	217,7	213,2	1,6	19 630	19 270	72,3
Irlande	4,6	4,6	0,9	163,9	164,0	1,3	159,3	159,4	1,2	34 710	34 640	130,0
Italie	60,9	61,0	12,0	1 566,9	1 560,0	11,9	1 624,5	1 601,1	11,8	26 920	26 400	99,1
Lettonie	2,0	2,0	0,4	22,3	23,4	0,2	33,3	34,7	0,3	16 380	17 260	64,8
Luxembourg	0,5	0,5	0,1	42,9	45,5	0,3	36,5	36,9	0,3	68 640	67 720	254,2
Malte	0,4	0,4	0,1	6,9	7,3	0,1	9,6	9,9	0,1	22 970	23 530	88,3
Pays-Bas	16,8	16,8	3,3	599,3	602,7	4,6	583,7	584,9	4,3	34 840	34 810	130,7
Portugal	10,6	10,5	2,1	165,1	165,7	1,3	210,9	210,4	1,6	20 060	20 120	75,5
Slovaquie	5,4	5,4	1,1	71,1	72,1	0,6	106,7	108,4	0,8	19 730	20 030	75,2
Slovénie	2,1	2,1	0,4	35,3	35,3	0,3	44,9	44,9	0,3	21 830	21 810	81,9
Zone euro	335,0	335,4	65,7	9 505,5	9 602,6	73,3	9 570,3	9 583,3	70,8	28 610	28 590	107,3
Bulgarie	7,3	7,3	1,4	39,9	39,9	0,3	90,9	89,5	0,7	12 440	12 310	46,2
Croatie	4,3	4,3	0,8	43,5	43,1	0,3	67,3	67,2	0,5	15 770	15 790	59,3
Danemark	5,6	5,6	1,1	245,3	249,0	1,9	183,6	183,8	1,4	32 840	32 740	122,9
Hongrie	9,9	9,9	1,9	97,0	97,9	0,7	171,9	174,7	1,3	17 320	17 660	66,3
Lituanie	3,0	3,0	0,6	32,9	34,6	0,3	55,3	57,1	0,4	18 520	19 290	72,4
Pologne	38,5	38,5	7,5	381,5	389,7	3,0	668,7	685,0	5,1	17 350	17 790	66,8
Roumanie	20,1	20,0	3,9	131,6	142,2	1,1	277,0	283,3	2,1	13 780	14 130	53,0
Royaume-Uni	63,7	64,1	12,6	1 921,9	1 899,1	14,5	1 804,9	1 852,8	13,7	28 330	28 910	108,5
Suède	9,5	9,6	1,9	407,8	420,8	3,2	318,5	325,6	2,4	33 460	33 910	127,3
République tchèque	10,5	10,5	2,1	152,9	149,5	1,1	228,9	227,6	1,7	21 780	21 650	81,3
Union européenne	507,4	510,1	100,0	12 959,7	13 103,9	100,0	13 437,3	13 529,9	100,0	26 510	26 640	100,0
États-Unis	313,9	316,1		12 580,4	12 625,5		12 397,9	12 605,6		39 450	39 830	
Japon	127,5	127,3		4 622,7	3 687,1		3 455,4	3 474,3		27 100	27 290	

Source : Commission européenne (AMECO), données provisoires et prévisions

Tableau 2 PIB des différents pays européens¹⁷

Selon le site de l'OCDE, en moyenne, les pays de l'Union Européenne consacrent 9,4% de leur PIB aux dépenses de santé (de 5,9% pour l'Estonie à 11,8% pour les Pays Bas).

Ces valeurs sont données pour permettre de comparer les pays décrits dans la suite du document.

2. Un peu d'histoire

Les médicaments dérivés des biotechnologies, comme l'insuline humaine recombinante, ou même plus récemment les anticorps monoclonaux, sont entrés sur le marché en 1982. Le concept de médicament biosimilaire 18-22 apparaît au début des années 2000 et est introduit dans la législation pharmaceutique européenne en 2003, en réponse à la question qui a émergée en 1998, quand le brevet d'un médicament biologique sur le marché allait expirer. Certains avaient l'intention de déposer une demande d'AMM en utilisant la législation des génériques. La question clé, à l'époque, était de déterminer si la « voie » des génériques, très utilisée pour les produits contenant des petites molécules chimiques comme substance active, était adaptée et suffisante (scientifiquement parlant), pour garantir la même qualité, efficacité et sécurité que le produit dont il se voulait le générique, prenant en compte toute la complexité des molécules biologiques.

De plus, en 1998, une augmentation de l'incidence des PRCA²³ (aplasie de la lignée des globules rouges) a été observée, associée avec la présence d'anticorps anti-érythropoïétine et à un usage sous-cutanée de l'Eprex® (epoetine alpha) chez des patients insuffisants rénaux. L'apparition de ces évènements coïncidait avec un changement mineur de la formulation de l'Eprex® : le Polysorbate 80, un détergent, remplaçait l'albumine humaine comme stabilisant^{14,24}.

De nombreuses études ont été réalisées sur ce changement et, même si le mécanisme immunologique est mal connu, il semble que ce soit le polysorbate, qui joue le rôle de l'adjuvant, qui soit à l'origine d'un emballement de la réponse immunitaire.

Après de nombreux débats et discussions entre les experts et les agences réglementaires, les conclusions ont été que, au vu de la complexité des molécules biologiques, des procédés de production et de purification, des contrôles qualité sont nécessaires pour démontrer la reproductibilité du produit final et l'impact engendré sur la sécurité du patient en cas de dysfonctionnement du produit. Les critères nécessaires pour obtenir l'AMM d'un générique ne sont donc pas suffisants pour les produits biologiques.

La commission européenne a proposé de développer une approche réglementaire spécifique et adaptée à ces produits, dans le but d'autoriser, dans le même esprit que les génériques, des copies de médicaments biologiques dont le brevet a expiré, mais en prenant en compte toute la complexité de ces produits mentionnée plus haut.

C'est sur cette base, qu'a été intégré dans les textes réglementaires européens le concept de produit biosimilaire. En plus, l'autorité compétente des produits de santé (l'EMA, basée à Londres) a réuni des groupes d'experts et des groupes de travail pour développer des recommandations à l'attention des industriels qui désirent développer des biosimilaires.

3. Les recommandations en vigueur en Europe

Pour déposer une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, il faut déposer un dossier à l'Agence Européenne du Médicament où une procédure a été mise en place par le CHMP (comité des produits de santé à usage humain) pour les biosimilaires.

a. Le cadre réglementaire

Si une compagnie choisit de développer un produit biologique similaire à un produit de référence autorisé par l'EMA via un dossier complet, l'article 10(4) de la directive 25 2001/83/CE modifiée et la section 4, partie II, de l'annexe I de cette même directive décrit les exigences nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, basée sur la démonstration de la similarité des deux produits biologiques. Des études de comparabilité sont nécessaires pour fournir les preuves de la similarité en terme de qualité, sécurité et efficacité entre le produit de référence et le biosimilaire.

Liste des recommandations publiées par l'EMA:

- Similar biological medicinal products, publié en octobre 2014, CHMP/437/04 Rev 1
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, publié en février 2006, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, publié en juin 2014, EMA/CHMP/BWP/247713/2012

Par produit:

- Similar biological medicinal products containing recombinant folliclestimulating hormone, publié en mars 2013, CHMP/BMWP/671292/2010
- Similar biological medicinal products containing interferon beta, publié en mars 2013, CHMP/BMWP/652000/20100
- Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: nonclinical and clinical issues, publié en juin 2012, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
- Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins
 Publié en avril 2010, EMEA/CHMP/BMWP/301636/08
- Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins, publié en mars 2006, EMEA/CHMP/945626/2005
- Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins, publié en avril 2009, EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007
- Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha, publié en juin 2009, EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006
- Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor, publié en février 2006, EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005

- Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin publié en février 2006, EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005
- Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin, publié en février 2006, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005

Autres textes:

- Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, publié en juin 2012, EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
- Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues, publié en juillet 2007, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006
- Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, publié en janvier 2008, EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

b. Les Recommandations

i. Introduction

Les textes de l'EMA²⁶⁻²⁸ stipulent que l'approche générique standard n'est pas suffisante pour démontrer la similarité des produits biologiques. Il est nécessaire de réaliser un exercice de comparabilité. Son principe est basé sur l'évaluation de l'impact des changements apporté au processus de fabrication. Le produit de référence doit avoir été autorisé dans l'Union Européenne avec un dossier complet.

Une approche pas à pas est recommandée, en débutant par une caractérisation physicochimique et biologique. Les études précliniques in vivo puis les études cliniques

doivent être réalisées en tenant compte des résultats obtenus lors de la caractérisation des essais précliniques in vitro.

Ainsi la substance active doit être similaire en terme moléculaire et biologique, à la substance de référence. La séquence d'acides aminés doit être la même entre le produit de référence et le biosimilaire, la posologie et les voies d'administration doivent être identiques. Tout changement dans la forme pharmaceutique, la formulation ou les excipients doit être justifié et les différences ne doivent pas compromettre la sécurité du patient. Il n'est pas possible de réaliser des modifications pour améliorer l'efficacité (comme une glyco-optimisation) : les deux produits ne seraient plus identiques et il serait nécessaire de passer par la voie de médicaments classiques innovants pour obtenir une AMM.

ii. Qualité

Le module 3 fournit dans le CTD doit être complet dans le cadre d'une demande d'AMM pour un biosimilaire et il doit être démontré que l'efficacité et la sécurité sont identiques au produit de référence.

Le biosimilaire doit présenter la même séquence d'acides aminés que le produit de référence. Les séquences N et C terminales ainsi que les ponts disulfures doivent être comparés. Les modifications post-traductionnelles (comme la glycosylation ou l'oxydation) doivent être caractérisées. Si nécessaire les structures des carbohydrates doivent être comparées et, en cas de variation, une justification appropriée doit être fournie, en investiguant plus particulièrement les structures non humaines.

L'activité biologique est à étudier. Différents essais peuvent être réalisés (fixation au ligand ou au récepteur, enzymatique, en prenant en compte leur limitation).

La pureté et les impuretés doivent être comparées qualitativement et quantitativement par une combinaison de procédures analytiques. Les produits de dégradation et les impuretés liées au procédé de fabrication doivent être identifiés. Le produit doit aussi être analysé lorsqu'il est soumis à des conditions accélérées ou de stress.

La date d'expiration doit être justifiée avec des données de stabilité complètes, mais il n'est pas nécessaire de la comparer avec le produit de référence.

iii. Essais précliniques

Dans les tests précliniques, il est nécessaire de réaliser des tests in vitro afin d'établir la comparabilité. Les tests in vivo sont réalisés chez les espèces animales les plus appropriées, l'objectif est de maximiser les informations obtenues. Il faut fournir les données sur l'effet pharmacodynamique, les résultats des études portant sur la toxicité du produit (études à doses répétées, toxicocinétique). Il n'est pas requis d'investiguer la mutagénicité et la carcinogénicité et la toxicité sur la reproduction.

iv. Essais cliniques

Le but des essais cliniques est de confirmer les performances cliniques du biosimilaire par rapport au produit de référence. Les essais cliniques ne peuvent pas être utilisés pour justifier des différences de qualité. Dans certaines circonstances, un essai clinique n'est pas nécessaire. Cela nécessite qu'une efficacité et une sécurité similaire puissent être clairement déduites des caractéristiques physicochimiques, de l'activité biologique et des profils de pharmacocinétique et/ou de pharmacodynamie du biosimilaire et du produit de référence.

Il faut suivre les recommandations spécifiques du produit investigué si elles existent. Dans l'ordre, les études à réaliser sont la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, puis l'efficacité clinique et enfin la sécurité.

Il est intéressant de noter que les exigences réglementaires pour les essais cliniques d'EPO²⁹ étaient plus élevées que pour les autres protéines recombinantes dans la première version de la note explicative, cela reflète la grande complexité de ces molécules et le contexte historique (l'apparition d'anticorps entrainant une PRCA). En effet la démonstration d'équivalence d'efficacité doit être démontrée dans au moins 2 essais cliniques randomisés en parallèle, et préférentiellement en double aveugle. Les patients à privilégier dans ce genre d'études sont ceux souffrant d'une anémie d'origine rénale, avec des études comparatives de 12 semaines, une phase de maintenance d'au moins trois mois. Les laboratoires doivent fournir des données de pharmacovigilance et d'immunogénicité recueillies pendant au moins un an. Les études doivent comporter au moins 300 patients.

v. Immunogénicité

Les données sont à collecter sur un échantillon suffisamment important de patients, en situation classique de traitement, et elles doivent être comparatives avec le produit de référence. Il est nécessaire de caractériser la réponse immunitaire observée, d'évaluer la corrélation entre les anticorps observés, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. Elle est à investiguer pour les différentes indications.

vi. Exigences post-commercialisation

Un programme de management du risque est à mettre en place ainsi qu'une plateforme de pharmacovigilance active avec la fourniture fréquente de PSUR.

Si la biosimilarité a été démontrée dans une indication, l'extrapolation à d'autres indications du produit de référence peut être acceptable, sous condition de justifications scientifiques. Il n'y a pas d'exigence réglementaire pour redémontrer la biosimilarité avec le produit de référence en cas de changement dans le procédé de fabrication après autorisation.

En conclusion, voici un tableau récapitulant les exigences réglementaires européennes pour un produit princeps et pour un produit biosimilaire :

Contenu du CTD classique	CTD pour un Biosimilaire
Module 1 : informations administratives	Complet
Module 2 : résumés des parties qualité, pré-	Complet
clinique et clinique	
Module 3 : Qualité (informations chimiques,	Complet + études de comparabilité
pharmaceutiques et biologiques)	
Module 4 : rapport des études pré-cliniques	Réduit (pas d'étude sur la reproduction, la
	mutagénicité et la carcinogénicité) +
	comparaison
Module 5 : rapport des essais cliniques	Réduit (uniquement la pharmacocinétique, la
	pharmacodynamie) + études de
	comparabilité démontrant la biosimilarité du
	produit

Tableau 3 Contenu du CTD européen pour les biosimilaires

Les recommandations européennes sont une solide base de travail pour les industriels désirant mettre sur le marché des biosimilaires, elles sont ouvertes pour consultation publique avant d'entrer en vigueur, elles sont mises à jour et la plupart des produits possède leur propre guideline, l'objectif étant de développer des biosimilaires adaptés aux différentes situations et ainsi limiter les essais au strict nécessaire. Aucun des pays étudiés dans la suite de ce travail ne possède une base réglementaire aussi solide.

4. Cas marquants dans l'histoire européenne des biosimilaires

Juste après la publication des textes réglementaires sur les biosimilaires, en 2006, l'entreprise indienne Marvel a déposé une demande d'AMM pour trois insulines.

Trois dossiers avaient été déposés à l'EMEA: insuline humaine rapide Marvel, insuline humaine longue Marvel et un mix d'insuline 30/70 Marvel, et ils furent retirés en 2007. Les produits de référence utilisés étaient respectivement l'Humulin[®] S, I et M.

Une étude portant sur 24 volontaires sains présentait les effets sur les taux sanguins de glucose par rapport à l'insuline humaine de référence. L'étude principale, elle, comportait 526 patients diabétiques qui recevaient l'insuline Marvel ou le produit de référence durant 12 mois. Le facteur analysé était l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) qui est un bon indicateur de la glycémie.

Le dossier présenté comportait des failles importantes³⁰, les premières d'entre elles portaient sur la qualité des produits avec un module 3 très allégé, aucune donnée de validation du nettoyage par exemple n'était présentée, aucune mention sur l'origine de la substance active ni certificat d'analyse, pas de données de stabilité du produit fini. Rien que pour ces raisons les produits auraient été refusés mais, de surcroît, l'étude de pharmacodynamie n'avait pas démontrée l'équivalence, les données cliniques d'efficacité démontraient la supériorité du produit de référence et l'immunogénécité n'avait pas été investiguée convenablement.

Les dossiers déposés étaient donc très incomplets et il est légitime de s'interroger sur ces produits qui sont déjà sur le marché de certains pays (ici l'Inde)³¹ n'ayant pas de recommandations au moment de la mise sur le marché de ces pays.

De nouvelles recommandations, publiées en 2012, statuent sur les biosimilaires d'insuline et stipulent que le dossier ne nécessitent pas d'essais cliniques complets mais des études de sécurité clinique doivent être réalisées ²⁷.

Marvel n'est pas le seul laboratoire à avoir subi des revers avec l'EMA: un autre biosimilaire, l'interféron alpha-2A Alpheon, n'a pas été accepté sur le marché européen en 2006^{32} . Le dossier a été déposé par BioPartners GmbH et le produit avait été comparé au Roferon A dans le cadre d'un traitement de l'hépatite C (comparaison en terme de structure de la substance active, composition et pureté du médicament, sa sécurité et son efficacité dans le cadre de l'hépatite C). L'étude a été réalisée sur 455 patients et mesurait combien de patients répondaient (pas de signe de virus dans leur sang) après 12 semaines et 48 semaines de traitement et 6 mois après avoir arrêté le traitement.

Le CHMP avait de sérieux doutes concernant la comparabilité entre Alpheon et Roferon A à cause de différences identifiées entre les deux produits comme des impuretés. Il n'y avait pas assez de données de stabilité sur la substance active et sur le produit fini. De plus, le procédé de fabrication du produit fini n'était pas validé de manière adéquate.

Le nombre de patients souffrant d'une hépatite C et répondant au traitement était le même dans l'étude clinique comparative. Cependant certaines différences avaient été observées : plus de patients voyaient la maladie revenir à l'arrêt du traitement par Alpheon et les effets secondaires étaient plus importants.

De plus le test pour investiguer l'effet immunologique du produit n'était pas suffisamment validé. A cause de tous ces faits, Alpheon ne pouvait pas être considéré comme un biosimilaire du produit Roferon A, il n'a donc pas été autorisé sur le marché.

Ici le cas est différent, le fabriquant est européen et il s'agit du début des biosimilaires (puisque les premières recommandations sont sorties en 2006) mais c'est une preuve de l'exigence de l'EMA vis-à-vis des produits biologiques.

5. Les biosimilaires sur le marché européen

Les biosimilaires sur le marché européen sont une vingtaine et il est possible de consulter le site de l'EMA pour obtenir la liste

Substance active	Nom du produit	Date d'autorisation	Nom de l'exploitant	Fabricant (cf RCP)
epoetin alfa	Abseamed	28/08/2007	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG	Rentschler Biotechnologie GmbH, Germany
epoetin alfa	Binocrit	28/08/2007	Sandoz GmbH	
epoetin alfa	Epoetin alfa Hexal	28/08/2007	Hexal AG	
epoetin zeta	Retacrit	18/12/ 2007	Hospira UK Ltd	Norbitec GmbH, D-25436 Uetersen, Germany
epoetin zeta	Silapo	18/12/2007	Stada R & D AG	
filgrastim	Filgrastim Hexal	6/02/2009	Hexal AG	Sandoz GmbH, Kundl, Austria
filgrastim	Grastofil	18/10/2013	Apotex Europe B.V.	Intas Biopharmaceuticals Ltd.
filgrastim	Nivestim	08/06/2010	Hospira UK Ltd	Hospira Zagreb d.o.o., Croatia
filgrastim	Filgrastim ratiopharm	15/09/2008 retiré le 20/04/2011	Ratiopharm GmbH	
filgrastim	Biograstim	15/09/2008	CT Arzneimittel GmbH	SICOR Biotech UAB, Vilnius, Lithuania
filgrastim	Ratiograstim	15/09/2008	Ratiopharm GmbH	
filgrastim	Tevagrastim	15/09/2008	Teva Generics GmbH	
filgrastim	Zarzio	6/02/2009	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH, Kundl, Austria
Follitropin alfa	Bemfola	27/3/2014	Finox Biotech AG	Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
follitropin alfa	Ovaleap	27/3/2014	Teva Pharma B.V	Merckle Biotec GmbH

Tableau 4 les biosimilaires acceptés par l'EMA

Substance active	Nom du produit	Date d'autorisation	Nom de l'exploitant	Fabricant (cf RCP)
Infliximab	Inflectra	10/09/2013	Hospira UK Ltd	Celltrion Inc
Infliximab	Remsima	10/09/2013	Celltrion	Centron Inc
Insuline glargine	Abasria	09/09/2014	Eli Lilly Regional Operations GmbH	Eli Lilly and Company, USA and Lilly del Caribe, Inc, Puerto Rico
somatropin	Omnitrope	12/04/2006	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH, Kundl, Austria
somatropin	Valtropin	24/04/2006 retiré le 10/05/ 2012	BioPartners GmbH	-

Tableau 5 (suite) les biosimilaires acceptés par l'EMA

Page web: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special-topics/document-listing/documen

Vingt biosimilaires ont été acceptés par l'EMA à la date à laquelle ce tableau a été extrait (octobre 2014).

Plusieurs biosimilaires portent des noms différents mais comportent les mêmes dossiers d'enregistrement, ils sont fabriqués au même endroit, il s'agit d'accords commerciaux. Ce qui porte le nombre de réels dossiers d'AMM déposés à l'EMA à 13. Il est intéressant de noter également que deux des ces biosimilaires ont été retirés (pour des raisons commerciales uniquement).

Ces retraits interrogent sur la réalité du marché européen des biosimilaires. Est-il homogène dans tous les pays, qu'en est-il de leur marché et de l'effort des autorités pour imposer ces produits.

6. Des différences au sein des pays de l'Union Européenne

La demande d'AMM pour un biosimilaire est centralisée à l'EMA, cependant toutes les réglementations ne sont pas homogènes dans l'Union Européenne. En effet, chaque pays possède le choix d'autoriser la substitution des produits biologiques ou non et d'imposer des règles ou des quotas quant aux taux de pénétration de ces produits.

Est présenté sous forme de tableau un récapitulatif des situations dans la plupart des pays en Europe :

Pays	Substitution acceptée ou non	Commentaires	
	La substitution est possible entre		
	biosimilaires contenant la même		
	substance active et fabriqués selon	Mise en place d'un système de	
Allemagne	le même procédé selon les	quotas minimal de prescription de	
Anemagne	modalités prévues par un accord	biosimilaire au niveau régional (ex	
	cadre signé entre les caisses	: 20% à 40% pour les EPO)	
	d'assurance maladie et les		
	pharmaciens.		
		Les produits sont classés par prix,	
Autriche	Cubatitutian non accentás	les prescripteurs sont donc	
Autriche	Substitution non acceptée	susceptibles de prescrire les	
		produits les moins chers	
Belgique	Substitution non acceptée	Les biosimilaires doivent être	
Deigique	Substitution non accepted	prescrits en nom de marque	
		Les biosimilaires sont qualifiés	
Bulgarie	Substitution acceptée	d'interchangeables avec les	
Burgane	Substitution accepted	médicaments biologiques	
		d'origine.	
	Substitution possible d'un		
	médicament biologique d'origine	Prescription initiale possible avec	
Danemark	en faveur d'un biosimilaire, avec		
	précaution, c'est à dire au cas par	un biosimilaire.	
	cas en fonction des études.		
Espagne	Substitution non acceptée	Il existe une liste de produits non substituables	
Finlande	Substitution non acceptée		

Tableau 6 Biosimilaires et réglementation dans les pays européens³³

Pays	Substitution acceptée ou non	Commentaires
		La loi du Financement de la
		Sécurité Sociale 2014 autorise la
		substitution si initiation de
Enones	Cultatitution non occuption	traitement, accord du médecin et si
France	Substitution non acceptée	le biosimilaire est inscrit dans la
		liste de référence des produits
		biologiques similaires. Le décret
		n'a pas été publié actuellement
Grèce	Substitution non acceptée	
Hongrie	Substitution non acceptée	
Italie	Substitution non acceptée	
		Le prix des biosimilaires est bas
		(exemple Tevagrastim est 55%
		moins cher que Neupogen,
Norvège	Substitution non acceptée	Neupogen ne pourra avoir de
		remboursement que lorsque son
		prix sera similaire à celui de
		Tevagrastim)
Pays Bas	Substitution non acceptée	
Dánuhligua		Les médecins sont "motivés" à
République	Substitution non acceptée	prescrire des biosimilaires à travers
Tchèque		leur budget de prescription
Royaume Uni	Substitution non acceptée	
Slovaquie	Substitution non acceptée	
Slovénie	Substitution non acceptée	
Suède	Substitution non acceptée	opéone ³³

Tableau 7 (Suite) Biosimilaires et réglementation dans les pays européens³³

Ce qu'il faut retirer de ce tableau, c'est qu'à l'heure actuelle, très peu de pays européens autorisent la substitution d'un produit biologique par un biosimilaire. Les réglementations nationales évolueront avec le recul acquis chaque année sur les risques réels de ces produits. Il faut se souvenir de la levée de boucliers engendrée par les génériques à leurs

débuts et constater leur taux de pénétration sur le marché aujourd'hui. Toute la question est de savoir si d'ici quelques années les biosimilaires auront cette même place.

Voici un graphique présentant le taux de pénétration des biosimilaires sur le marché européen :

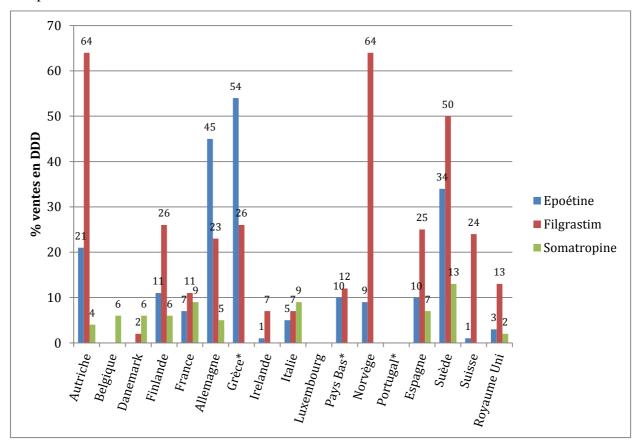


Figure 3 Pourcentage de vente de Biosimilaires par classe de produit dans le marché total³⁴

Source : données IMS 2^{ème} trimestre 2011. * Seulement le commerce de détail. DDD : dose journalière définie. Les médicaments de deuxième génération ne sont pas inclus.

Les ventes de biosimilaires sont loin d'avoir atteint des sommets³³. De plus, il existe une importante diversité entre les Etats européens, ce qui s'explique par des différences de législation, comme vu précédemment, ainsi que, dans certains cas, par la présence de quotas pour les biosimilaires, comme en Allemagne. Finalement, chaque pays est un cas particulier.

L'Allemagne, par exemple, est un pays où les biosimilaires ont des taux de pénétration plus élevés que les autres pays européens. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- C'est le premier pays où un biosimilaire de l'erythropoietine a été commercialisé
- Les biosimilaires d'erythropoietine sont fabriqués en Allemagne
- L'Allemagne a un taux de pénétration des génériques très élevé

- Le prix des médicaments innovants est globalement cher par rapport aux autres pays européens
- Les médecins se sont vus imposer un quota de prescriptions de biosimilaires

Le prix des biosimilaires a un impact mais les réglementations sont également au cœur de la promotion de ces produits. Les biosimilaires arriveront-ils à avoir la même pénétration du marché que les génériques? D'après un article de Nature Biotechnology³⁵, les industries pharmaceutiques fabriquant des princeps exercent un lobbying très important contre les biosimilaires, engendrant des réticences importantes contre ces produits au niveau médical et un maintien des prix élevés³⁵. Ce qui est peu surprenant quand on imagine les enjeux faramineux du marché des produits biologiques. Mais n'était-ce pas à l'Etat de promouvoir ces produits et d'encourager leur distribution?

7. Les freins au développement des biosimilaires sur le marché européen

a. Des freins économiques

La production des biosimilaires est coûteuse et nécessite des investissements en termes d'infrastructures, pour la réalisation d'essais cliniques. La présence d'une force de vente formée au marketing hospitalier, ayant des connaissances scientifiques suffisantes pour justifier l'usage des biosimilaires aux professionnels de santé³⁶ est nécessaire.

Toutes ces caractéristiques font que les entreprises pharmaceutiques produisant classiquement des génériques ne sont pas rompues à ces changements et peu d'entre elles osent se lancer sur ce marché³⁷. Il faut malgré tout citer Teva et Sandoz, des entreprises de génériques, qui ont des biosimilaires sur le marché. Cependant elles font partie des plus grandes entreprises de génériques mondiales et possèdent des ressources importantes.

L'apparition de « partenariat » entre un acteur du monde des génériques et un spécialiste des bio-médicaments est devenu fréquent depuis quelques années pour faciliter le développement et la commercialisation des biosimilaires.

De plus, le prix des biosimilaires est inférieur à celui du produit de référence, mais seulement entre moins dix et moins trente cinq pourcent de différence. Ceci s'explique par le peu de firmes impliquées dans la production de biosimilaires, des investissements

importants pour apporter l'information aux prescripteurs sur le concept de biosimilarité et des couts de développement importants.

Actuellement l'érosion des prix des génériques est de 80% mais des modèles réalisés sur les biosimilaires l'estime à 35% maximum³⁸. D'après Grabowski et al³⁹, on peut s'attendre à une différence de prix entre le produit de référence et le biosimilaire de dix, vingt cinq et soixante sept pourcent après l'entrée sur le marché respectivement d'un, trois ou douze biosimilaires.

b. Des freins liés au lobbying des entreprises pharmaceutiques innovantes

Un des autres freins majeurs des biosimilaires peut être représenté par les obstacles créés par les entreprises pharmaceutiques innovantes. En effet celles-ci cherchent à tout prix à maintenir leurs produits biologiques hors de la compétition avec les biosimilaires puisqu'en terme de rentabilité, plusieurs d'entres eux sont des blockbusters (c'est à dire qu'ils génèrent des revenus supérieurs à un milliard de dollars par an). Le contexte actuel est moins favorable pour les entreprises pharmaceutiques innovantes qu'il y a 20 ans, en partie à cause du développement des génériques (un médicament dont le brevet expire voit ses parts de marché diminuer d'environ 80% dans l'année suivant la perte du brevet), mais également à cause du manque d'innovation (lié aux coûts de la recherche et du développement mais aussi à l'augmentation des exigences réglementaires). Ainsi, à l'heure actuelle, les produits biologiques sont considérés comme les produits les plus « intéressants » pour les entreprises pharmaceutiques.

C'est pour ces raisons qu'apparaît un travail de discréditation des biosimilaires, réalisé à plusieurs niveaux, le premier étant la discréditation de ces produits aux yeux du public et des professionnels de santé en insistant sur les risques en terme de santé pour le patient (apparition d'effets secondaires plus importants, manque de sécurité donc mais également d'efficacité) et en jouant sur le registre de l'affectif : les médicaments biologiques sont en général utilisés pour traiter des maladies graves comme le cancer, ainsi pour faire des économies, doit-on « sacrifier » le patient, le mettre potentiellement en danger ? C'est un argument choc qui, bien sûr, ne s'appuie pas sur de réelles justifications scientifiques mais peut avoir un impact certain car les professionnels de santé manquent de formation sur le sujet. Le thème est encore balbutiant et il est facile de manipuler un corps médical, qui a à cœur la santé de ses patients.

Le deuxième moyen de retarder l'apparition des biosimilaires pour les entreprises pharmaceutiques est de développer un « bio-better ». C'est à dire un produit biologique innovant meilleur que celui dont le brevet est tombé, par exemple l'Interféron pegylé puisque la pegylation permet d'augmenter la taille de la molécule d'interféron et ainsi de diminuer sa clairance. Cela permet au patient de réduire le nombre d'injections et ajoute un confort indéniable au patient mais ne modifie pas l'effet thérapeutique de la molécule. Les modifications chimiques des produits biologiques sont celles qui sont observées le plus fréquemment observé lors de la production de « bio-better » et renvoient aux médicaments classiques chimiques.

Le dernier cas de figure pour retarder l'apparition des biosimilaires sur le marché consiste à travailler en amont, sur les réglementations, ce qui représente un enjeu majeur puisque les réglementations sont capables de créer un véritable barrage contre les biosimilaires. Citons deux exemples des pressions exercées par les entreprises pharmaceutiques innovantes : le classement de l'héparine comme produit biologique ne pouvant être développé selon les voies des génériques en Europe et le retard immense des Etats Unis en terme de recommandations sur les biosimilaires. Le deuxième point est évoqué plus longuement dans la partie traitant des Etats Unis.

L'enoxaparine⁴⁰⁻⁴⁹ sodique est une héparine de bas poids moléculaire, d'un poids de 5000 daltons (pour information, les biosimilaires commercialisés en Europe comme biosimilaire ont un poids moléculaire d'environ 20 000 daltons). La spécialité commercialisée en Europe est le Lovenox[®], commercialisé par Sanofi Aventis.

En juin 2010, la FDA annonce l'acceptation de l'AMM du premier générique d'enoxaparine (commercialisé par Sandoz) et dont le dossier avait été soumis en 2005.

Une polémique éclate car la FDA, contrairement à l'EMA, considère les héparines de bas poids moléculaires, HBPM, comme des médicaments classiques, dont on peut produire un générique et non comme un médicament biologique.

Voici la liste des critères sur lesquels l'agence américaine s'appuie pour accepter un générique d'HBPM :

- une caractérisation physique et chimique du principe actif,
- une description de la nature du procédé utilisé pour découper les chaines d'héparines,
- la nature et les arrangements des composants qui constituent l'enoxaparine,
- l'activité anti-coagulante et les effets (seulement certains aspects) chez l'homme.

La FDA n'exige pas d'essais cliniques (contrairement à ce qui est préconisé par l'EMA). Dans les recommandations de l'EMA, le principe actif des HBPM doit être similaire (et non identique) à un produit déjà commercialisé en Europe, il est donc nécessaire de réaliser des études de sécurité et d'efficacité.

Au contraire, la FDA exige que le générique de l'enoxaparine contienne le même principe actif que le produit de référence. Basés sur son expérience et son expertise, ainsi que sur les données scientifiques, la FDA a conclu que les quatre critères exigés sont suffisants pour démontrer que le générique est le même que l'enoxaparine. Avec cette approche, il n'est pas nécessaire de recourir à des essais cliniques supplémentaires.

Cette position a évidemment engendré une levée de bouclier avec la création de pétitions (soutenues par Sanofi Aventis, fabricant du Lovenox®) mais qui n'ont pas abouties. Il est intéressant de noter qu'à l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de biosimilaires d'HBPM en Europe.

La situation en Europe est intéressante et fait figure d'observatoire pour d'autres pays : les réglementations sont là pour encadrer le marché, chaque Etat statue sur le droit à la substitution automatique des biosimilaires, les remontées de pharmacovigilance sont fiables et, depuis la mise sur le marché des biosimilaires, aucune donnée n'est venue contredire leur sécurité. Malgré ces faits, d'autres pays demeurent très frileux quant aux biosimilaires, comme les Etats Unis par exemple, dont la situation va être détaillée dans la partie suivante.

III. Les Etats Unis

1. Introduction

Les Etats Unis comptent 307 millions d'habitants, un PIB par habitant de près de 50 000\$ par an et il s'agit de la première économie mondiale.

En termes de santé, le gouvernement dépense 19,8% de son budget global en dépenses de santé et l'espérance de vie est de 79 ans en moyenne (voir la fiche en annexe de l'OMS pour plus de données). Le système de santé américain est complexe et basé sur différentes sortes d'assurances^{50,51}.

53% des habitants possédaient une assurance privée en 2010, en majorité via leur employeur. Le gouvernement fédéral finance Medicare, une couverture pour les personnes

âgées de plus de 65 ans ou les plus jeunes atteints de handicaps ou de certaines maladies chroniques.

42 millions d'américains étaient couverts par Medicare en 2011. Ensuite chaque Etat est responsable de Medicaid, qui prend en charge les personnes de tout âge qui n'ont pas les moyens de payer une assurance privée.

En 2011, 51 millions d'américains étaient couverts par Medicaid.

Environ 15% de la population n'est pas assurée (soit 48 millions de personnes), qui, généralement, se trouvent au niveau intermédiaire : pas assez pauvre pour être couvert par Medicaid mais pas assez riche pour payer une assurance privée. Le programme Medicaid comporte des inégalités flagrantes : comme il est décentralisé et pris en charge par les Etats, les niveaux de prise en charge sont complétement différents d'un Etat à l'autre. L'exemple du Texas est parlant, il offre une couverture Medicaid aux personnes ayant des ressources inférieures à \$4,818 par an, contre par exemple, \$37,060 dans le Wisconsin.

Le système de soin américain est le système qui coute le plus cher au niveau mondial, en partie à cause d'une faible concurrence entre les médecins, d'une surenchère d'examens non justifiés à cause de la peur d'une erreur médicale et à cause de l'absence de régulation : rien ne s'oppose au système. Les prix des médicaments sont eux aussi bien plus élevés qu'en Europe, car les industriels sont libres de fixer les prix lors de l'entrée sur le marché et le système de remboursement est différent du système français, où l'Etat prend en charge la plus grosse partie dans les pathologies majeures.

2. Les biosimilaires sur le marché américain

A l'heure actuelle, il n'existe pas de produits biologiques sur le marché américain⁵² ayant été approuvés par une voie « allégée », donc de biosimilaires, puisque la FDA n'a déposé qu'un draft de ces recommandations⁵³.Le 24 juillet 2014⁵⁴, Sandoz a annoncé que son dépôt de demande d'AMM de biosimilaires avait été accepté, ce qui ouvre la voie des biosimilaires aux Etats Unis.

Tous les produits, quels qu'ils soient, devaient passer par la voie des médicaments biologiques dite « classique », c'est à dire complète. On note ainsi que des biosimilaires fabriqués en Europe sont sur le marché américain comme des médicaments classiques, n'étant pas passés par la voie des biosimilaires⁵⁵.

Comment se fait-il que les Etats Unis ne se soient intéressés aux biosimilaires, réglementairement parlant, que depuis si peu de temps par rapport à l'Europe ? Pourquoi, alors qu'il est possible de mettre un biosimilaire sur le marché européen depuis 2006, n'était-ce toujours pas possible aux Etats Unis ?

Une partie de la réponse tient dans le fait que les entreprises possédant des blockbusters biologiques sont majoritairement américaines³⁵: Johnson&Johnson avec le Remicade[®], Abbvie avec l'Humira[®], Amgen avec Neulasta[®] ou Enbrel[®], Genentech avec l'Avastin[®] ou l'Herceptin[®]. Ce travail sur les biosimilaires pourrait mettre en péril des fleurons américains ainsi l'aspect conservateur a longtemps primé.

Mais nous avons dit précédemment que le système de soin américain coûte très cher et n'assure pas une protection à toute sa population. Les Etats Unis sont donc pris entre deux feux : protéger leurs entreprises ou protéger leur population puisque les biosimilaires pourraient créer d'importantes économies, comprises entre 25 et 70 milliards de dollars sur 10 ans selon les analystes⁵².

3. Obama : acteur majeur des biosimilaires

La loi « The Patient Protection and Affordable Care Act »⁵⁶ (23/03/2010) est connue pour imposer au plus grand nombre une protection santé mais elle comprend également une partie appelée « the Biologic Price Competition and Innovation Act » qui introduit le terme de biosimilaire et créé une nouvelle voie d'acceptation par la FDA pour ces produits⁵⁷, une voie allégée. C'est une voie semblable à celle crée en 1984 par la loi Hatch Waxman Act pour les génériques.

Le « Biosimilar Act » a pour objectif d'assurer l'accès de la population à des médicaments abordables mais également d'assurer leur sécurité et leur efficacité⁵⁸.

Avant le « Biosimilar Act », les biosimilaires devaient passer par la voie classique d'approbation des médicaments (la section 351 du « Public Health Service Act » appelée « Biologics license application ») pour obtenir l'accord de la FDA. Il s'agissait de la route empruntée par presque tous les médicaments biologiques nouveaux. Avec ce changement, les produits biosimilaires passent donc par une « voie » plus courte. Mais cela ne concerne pas toutes les substances biologiques, on ne retrouve que : les virus, les sérums thérapeutiques, les toxines, les « antitoxines », les vaccins, le sang, les médicaments

dérivés du sang, les protéines (excepté celles produites par synthèse chimique, l'arsphenamine ou ses dérivés). Certaines protéines comme l'insuline ou l'hormone de croissance doivent passer par la section 505 du FD&C act.

Le « Biosimilar Act » créé un schéma d'approbation allégé pour les biosimilaires qui ont démontrés leur similarité avec le produit de référence. De ce point de vue là, il s'agit vraiment du corollaire de la loi Hatch-Waxman qui s'applique pour les génériques. Cependant, il existe beaucoup de différences dans ces deux textes de loi car les produits biologiques sont très différents des composés chimiques classiques. Sous cette section, le produit de référence est utilisé comme standard en termes de pureté, sécurité et efficacité. Cette voie ne peut pas être utilisée pour les associations de produits (dans tous les cas, il n'existe aucune exception).

Le terme biosimilaire signifie que le produit biologique est hautement similaire au produit de référence (hormis quelques composés inactifs négligeables) et qu'il n'y a pas de différence clinique entre les deux produits en termes de sécurité, pureté et efficacité.

Le produit ne doit pas démontrer sa supériorité par rapport au produit de référence car cela pourrait vouloir dire des profils d'efficacité et de sécurité différents et il devrait être considéré comme un nouveau produit.

La démonstration de biosimilarité est basée sur les 3 facteurs principaux que sont la sécurité, la pureté et l'efficacité. De plus, certains produits nécessiteront un suivi post AMM.

L'interchangeabilité est aussi une notion incluse dans le texte de loi, qui introduit ainsi la notion de différents niveaux de biosimilarité (l'interchangeabilité signifie que le biosimilaire produit le même résultat clinique chez tous les patients et qu'il existe exactement les mêmes risques d'un produit à l'autre) et encourage ce niveau le plus haut en octroyant une période d'exclusivité comprise entre 12 et 42 mois.

Cette loi n'est pas encore applicable que déjà les géants que sont Amgen et Genentech ont entrepris de contrer les biosimilaires. Sous couverts de protéger les patients, treize états américains étudient des propositions de loi pour encadrer la substitution des biosimilaires considérés comme interchangeables. Une loi est déjà passée en Virginie, obligeant le

pharmacien qui souhaite substituer un produit biologique par un produit interchangeable à prévenir le prescripteur et le patient.

Le projet de loi exigerait également des pharmaciens d'enregistrer le nom du médicament, son fabricant, et de fournir des informations sur le prix au patient.

Et il s'est avéré que cette loi avait été « sponsorisée » par Amgen qui a par exemple versé 1 500 dollars au médecin sénateur, Dr O'Bannon, qui a déposé la proposition de loi ou encore 20 000 dollars au groupe de législateurs... Ces lois sont d'ailleurs en désaccord avec la loi fédérale qui stipule que si un biosimilaire a démontré son interchangeabilité, il peut être substitué sans contrainte.

4. Les Recommandations

a) Introduction

L'organisme légal américain autorisant la mise sur le marché de médicaments est la FDA. Elle est actuellement en train de développer des recommandations à propos des biosimilaires, mais à l'heure actuelle six différents « brouillons » de recommandations ont été publiés et sont ouverts pour une consultation publique.

Considérant ces « brouillons » d'une qualité élevée et compte tenu du fait que certains fabricants ont déposé des demandes d'AMM en utilisant ces supports^{54,60}, il a été décidé de les analyser dans ce travail pour les comparer aux autres textes réglementaires.

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché américain, les biosimilaires devront se soumettre à des essais de comparaison avec un produit de référence, qui doit être commercialisé aux Etats Unis. La FDA recommande une approche graduelle avec réévaluation à chaque étape des études nécessaires et encourage un dialogue entre le futur déposant et l'autorité compétente.

b) Qualité

En premier lieu, des études structurales et des caractérisations doivent être réalisées. Une comparaison du principe actif mais également des excipients et des impuretés doit être effectuée, ceci afin de déterminer au mieux les études nécessaires à réaliser pour démontrer l'efficacité du produit et la sécurité du patient. Il est possible de démontrer la biosimilarité même s'il y a des différences de formulation ou des modifications structurales mineures.

Cependant il est nécessaire que le potentiel biosimilaire ait la même séquence d'acides aminés. Des différences sont tolérées au niveau N ou C terminal si elles sont justifiées et n'affectent pas la sécurité et l'efficacité du produit.

Une comparaison de la structure secondaire, tertiaire et quaternaire est à réaliser; les modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation) doivent être investiguées ainsi que les autres variations potentielles comme l'oxydation de la protéine et les modifications chimiques intentionnelles comme la pégylation.

Les tests doivent être réalisés sur plusieurs lots représentatifs (leur sélection et leur nombre doivent être justifiés).

c) Tests précliniques

Des tests précliniques importants doivent être réalisés : des analyses fonctionnelles pour déterminer l'activité pharmacologique in vitro (et vivo) doivent être effectués à travers les tests biologiques, de liaison et de cinétique enzymatique. Des tests pour démontrer que le mécanisme d'action est le même sont à envisager également. La toxicité est à investiguer via des études comparatives de toxicité chez l'animal.

En revanche ne sont pas requis des essais précliniques de sécurité pharmacologique, des études de toxicité sur la reproduction et sur le développement, ainsi que sur la carcinogénicité, comme dans l'Union Européenne.

Enfin, même si elles ne sont pas suffisantes, des études d'immunogénicité sont à effectuer chez l'animal.

d) Tests cliniques

Des études cliniques comparatives doivent être réalisées pour évaluer l'immunogénicité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, ceci afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. La fréquence et la sévérité des effets indésirables doivent être monitorés. Les études cliniques doivent démontrer l'équivalence des deux produits (et pas l'infériorité ou la supériorité).

Les études d'immunogénicité doivent analyser la présence d'Anticorps liants (leur titre, leur spécificité, leur persistance, leur disparition et les éventuelles séquelles cliniques).

e) Exigences post-commercialisation

L'extrapolation des données cliniques est possible si elle est justifiée et si le mécanisme d'action est le même.

Une surveillance post-commercialisation doit être mise en place, surtout pour détecter des effets indésirables rares et donc non détectables sur la population restreinte des essais cliniques.

Le produit doit présenter sur son packaging la mention qu'il s'agit d'un biosimilaire, ainsi que « produit approuvé comme biosimilaire à un produit de référence pour certaines applications et voies d'administration. Ce produit a démontré (ou non) son interchangeabilité avec le produit de référence ».

5. La notion d'interchangeabilité : applicable ou non ?

Le terme d'interchangeabilité est apparu dans les textes réglementaires américains ; aucune mention n'est faite dans les textes européens qui parlent de biosimilarité exclusivement²⁴, les Etats Unis vont donc plus loin que l'Europe. L'interchangeabilité est définie dans la situation où un patient X est traité alternativement par le produit de référence et le biosimilaire et que les deux produits présentent le même profil d'efficacité et de toxicité que si le patient était traité par un seul produit. En cas d'interchangeabilité démontrée aux Etats Unis, le biosimilaire ciblé se voit offrir une période d'exclusivité variable. Cependant, rien ne définit les preuves requises pour démontrer une interchangeabilité autre que « le produit biosimilaire doit produire les mêmes résultats cliniques que le produit de référence chez n'importe quel patient » et « le risque concernant la sécurité ou la diminution d'efficacité lors d'alternance ou de substitution entre le produit biologique de référence et le biosimilaire ne doit pas être plus élevé que le risque d'utiliser le produit de référence sans alternance ou substitution »⁶¹.

De nombreuses publications se sont intéressées au sujet, comme Endreny et al⁶², qui stipule que pour établir des données suffisantes d'efficacité et de sécurité, des études sur des patients qui subissent deux substitutions ou plus, selon les cas, doivent êtres réalisées. Des problèmes sous jacents surgissent car si le produit est interchangeable avec le produit de référence, l'est-il avec tous les biosimilaires? Pour démontrer l'interchangeabilité avec les autres biosimilaires, le nombre d'études cliniques serait donc plus élevé, avec des coûts supérieurs et des problèmes d'éthique. Et enfin comment

prendre en compte chaque changement sur la ligne de production, dans la formulation ou même dans le conditionnement d'un produit propre ?

En septembre 2014, la FDA a annoncé la publication de la première édition du « purple book », une liste exhaustive des produits biologiques et des biosimilaires interchangeables, c'est l' « orange book » qui liste les médicaments et leurs équivalents génériques. Cette liste inclut également la date de licence du produit de référence mais aussi la date d'expiration de l'exclusivité du produit de référence.

La date de première licence, listée elle aussi, est importante car elle détermine quand un fabricant de biosimilaires peut déposer une demande à la FDA d'autorisation de mise sur le marché. Pour rappel, les produits innovants possèdent douze ans d'exclusivité à partir de la date de la première licence et six mois supplémentaire en cas de réalisation d'essais cliniques pédiatriques.

Il n'y a pas actuellement de produits considérés comme interchangeables listés puisqu'il n'y a pas encore actuellement de biosimilaires approuvés par la FDA. L'interchangeabilité est un concept qui permettrait sans doute une adoption plus facile des biosimilaires par les soignants et les patients puisque rassurant mais qui nécessite des études très poussées.

Les Etats Unis se démarquent donc de l'Europe avec leur retard conséquent sur le sujet des biosimilaires mais également avec l'introduction du concept d'interchangeabilité qui apporte un aspect nouveau. Mais qu'en est-il des pays émergents ? Quelles sont les points communs et les différences avec les pays occidentaux ?

IV. L'Inde

1. Introduction

L'Inde compte 1,2 milliards d'habitants⁶³ et c'est ainsi le deuxième pays le plus peuplé au monde après la Chine. Selon l'OMS, le PIB indien est de \$1 489 par habitant en 2012, ce qui fait du pays la onzième puissance économique mondiale.

Depuis le lancement des politiques de libéralisation et de globalisation au début des années 90, l'Inde suit une trajectoire de croissance élevée. L'Inde pourrait devenir la troisième puissance économique mondiale à l'horizon 2030. Elle possède de nombreux atouts, qui la

distinguent de son voisin chinois : de nombreux entrepreneurs privés et un socle démocratique.

Cependant, pour continuer à progresser, l'Inde doit répondre efficacement à de nombreuses problématiques. Outre les faiblesses de l'éducation primaire ou secondaire, la faible employabilité des diplômés et la forte mortalité infantile, l'Inde doit faire face à une pauvreté très répandue (400 millions de personnes vivent avec moins de 1,25US\$ par jour). Les régions les plus riches sont, du point de vue du développement, comparables à celles d'Asie du sud-est tandis que les régions les plus pauvres ressemblent à l'Afrique subsaharienne. Les inégalités sont également fortes entre les couches sociales et entre les zones urbaines et rurales. Le pays demeure d'ailleurs largement rural (deux tiers de la population) et agricole (plus de la moitié de l'emploi et environ 20 % du PIB), mais l'urbanisation et l'industrialisation progressent.

Dans le domaine de la santé⁶⁴, il faut savoir que le gouvernement a dépensé 1,1% de ses dépenses totales pour la santé en 2009 (contre 19,5% pour les USA). L'objectif est d'investir et d'atteindre deux pourcents voire trois pourcents dans les cinq prochaines années (voir la fiche en annexe de l'OMS pour plus de données). Les maladies infectieuses sont actuellement en hausse (la dengue, l'hépatite virale, la tuberculose et le paludisme sont en progression) mais les maladies dites chroniques également, ceci à cause d'un changement d'habitudes alimentaires (le régime alimentaire est devenu plus sucrés et plus gras), se rapprochant de celle des pays occidentaux.

Il y a un manque considérable de places dans les hôpitaux et de personnel médical formé (médecins, infirmières). Il existe d'importantes différences de qualité de soin entre la ville et la campagne. The National Rural Health Mission (NRHM), créé en 2005, est le premier programme de santé indien destiné à améliorer le système de santé, particulièrement pour la population rurale, et à permettre un accès universel à un système de santé équitable, abordable et de qualité. Ce système regroupe un ensemble de programmes très variés allant de campagnes de vaccination à la collecte de données sur une maladie précise. Mais ce système est encore loin d'être parfait et doit être amélioré.

Il existe différents schémas de protection de santé (publics et privés). 243 millions de personnes sont couvertes par une assurance publique et 55 millions par une assurance privée. Ce qui laisse une très large part de la population non couverte, environ 80%, raison pour laquelle le coût de la santé, élevé, peut parfois plonger dans la pauvreté des patients.

Surtout que le système privé est le plus développé puisqu'il compte 80% des médecins et 49% des lits d'hôpital; il apporte une meilleure qualité de soin, puisque celle du système public est considérée comme très faible mais son coût reste aussi élevé.

2. Le problème des brevets en Inde

Depuis 30 ans le gouvernement Indien limite le développement des brevets pour les produits pharmaceutiques, permettant aux fabricants de génériques indiens de produire des médicaments innovants librement et pour un coût bien moindre 65,66.

L'Inde est devenue membre de la World Trade Organization en 1995 et a modifié la loi pour être en accord avec l'accord Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS).

Certains signes montrent malgré tout une réticence à respecter les brevets à la lettre. Plusieurs procès ont eu lieu avec des entreprises pharmaceutiques internationales dans le but de protéger leur brevet. Bayer a essuyé deux procès dans le but de protéger le Nexavar[®], un médicament utilisé dans les carcinomes hépatocellulaires. La compagnie a finalement été obligée de laisser une entreprise locale produire et commercialiser le produit. Roche, avec le Tarceva[®], a vu sa plainte pour non respect du brevet être refusée par les autorités. Le cas le plus médiatisé reste peut être le Gleevec^{® 65}, médicament de Novartis contre certaines leucémies, qui à la suite d'un procès de plus de 10 ans, a vu son brevet refusé. La justice a argumenté ce refus avec l'historique de la molécule active. En effet Novartis a découvert en premier lieu l'imatinib pour lequel elle a déposée des brevets dans de nombreux pays mais pas l'Inde car il n'assurait pas une protection des brevets à l'époque, et laissant le champ libre aux génériqueurs indiens. Plusieurs années plus tard, Novartis met au point le mésylate d'imatinib, qui améliore la biodisponibilité et cette foisci dépose un brevet en Inde, entres autres. Après de nombreuses années de procès, la justice a tranché et considère que le produit n'est pas innovant et ne peut donc avoir un brevet.

L'Inde est-il un mauvais élève concernant le respect de la propriété intellectuelle ? Sans doute. Mais sans cette légèreté en termes de protection intellectuelle, le pays ne serait pas en mesure d'offrir un accès aux soins à sa population. Il s'agit donc d'un choix national permettant de rendre abordable des traitements innovants.

3. Les produits non innovants sur le marché indien

L'Inde⁶⁷⁻⁶⁹ possède la deuxième population mondiale et la taille du marché des produits pharmaceutiques (14,3 milliards de dollars en 2012) est en augmentation (d'environ 15% par an)⁷⁰. Historiquement, l'Inde est le leader dans la production de substances actives et de génériques. Depuis une dizaine d'année, les fabriquants indiens s'intéressent aux biosimilaires. Depuis juin 2012, il existe des recommandations pour les biosimilaires. On retrouve sur le marché indien plus de 50 produits non innovants, incluant de nombreuses EPO (55 marques différentes), des interférons (dix marques), du G-CSF, de l'insuline et anticorps monoclonaux⁷¹.

A l'heure actuelle, il y a vingt sept fabricants de produits non innovants en Inde. Cependant, d'après Kiran Mazumdar-Shaw, directeur de Biocon, la plus grande compagnie indienne de biotech, la plupart des entreprises indiennes sont plus intéressées par des parts du marché indien que par l'idée de se lancer à la conquête d'autres pays. « L'industrie des biosimilaires indienne a décollé ces dernières années et les opportunités sur le marché domestique sont meilleures qu'aux Etats Unis où la confusion réglementaires et les coûts de développement élevés plombent le marché des biosimilaires américains » d'après Mazumdar-Shaw.

Un des challenges majeur auquel doit faire face les fabricants de produits non innovants indiens, sont la qualité et la sécurité des produits. Néanmoins, Mazumdar-Shaw estime que les préoccupations en matière de sécurité et d'efficacité soulevées à propos des produits non innovants indiens sont plus un «problème de perception» alimenté par les entreprises innovantes qu'un réel problème de sécurité et d'efficacité⁷².

Tableau présentant les produits biologiques sur le marché indien (produits autorisés depuis 2010) :

Nom de la molécule	Nom de la compagnie	Date d'autorisation
autorisée		
Abciximab	Reliance Life Sciences	23-avr-13
Aglucosidase alfa	Sandor Medicaids	19-oct-12
Aldurazyme	Sandor Medicaids	13-mai-10
Belatacept	Bristol myers squibb	13-juin-12
Bevasizumab	Emcure Pharmaceuticals	21-août-12
Canakinumab	Novartis India	05-janv-11
Choriogonadotropin alfa	Reliance Life Sciences	22-juin-11
Darbepoetin alfa	Dr. Reddy's Laboratories ltd	23-mars-10
Denosumab	GlaxosmithKline Pharmaceutical	03-oct-12
Erythropoetine	Cadila Healthcare Ltd	28-avr-10
Erythropoetine	Bioviz Technologies pvt Ltd	09-août-11
Erythropoetine	Bioviz Technologies	14-juin-10
Erythropoetine	KSR Pharmacy	28-janv-11
Erythropoetine	lupin limited	17-août-11
Erythropoetine	Vita pharma	24-avr-12
Erythropoetine	Emcure Pharmaceuticals	21-août-12
Etanercept	cipla limited	08-oct-12
Filgrastim	Gennova Biopharmaceuticals	16-mars-10
Filgrastim	Lupin limited	05-mars-13
Filgrastim	CADILA Healthcare	22-oct-13
Filgrastim	G.C.Chemie	23-juin-10
Filgrastim	R.K. Medicare	09-sept-10
Filgrastim	VHB Medisciences	04-mars-10
Filgrastim	Bioviz Technologies	14-juin-10
Follicle stimulating hormone	Reliance Life Sciences	30-avr-10
Follitropin alfa	Intas Biopharmaceuticals	14-mai-13
Follitropin alfa bulk	Intas Biopharmaceuticals	14-mai-13
Infliximab	M/s Johnson & Johnson Limited	12-mars-13
Insulin (Rapid)	Shantha Biotechnics Limited	14-nov-13
Insulin degludec	Novo Nordisk	05-juil-13
Insuline	Gland Pharma Ltd	09-août-11
Insuline Glargine	L.G.Lifesciences	20-déc-11
Interferon Beta 1a	Reliance Life Sciences	04-mai-11
Itolizumab (T1hmAb)	Biocon Limited	27-déc-12
Liraglutide	Novo Nordisk India	08-févr-10
Molgramostim	Zenotech Laboratories	15-mai-13
Natalizumab	Biogen Idec Biotech India	28-mai-10
Panitumumab	GSK	19-mars-13

Tableau 8 Produits non innovants sur le marché Indien

Nom de la molécule	Nom de la compagnie	Date d'autorisation
autorisée		
Pegfilgrastim	Gennova Biopharmaceuticals	29-janv-10
Pegfilgrastim	Dr. Reddy's Laboratories	28-janv-11
Pegfilgrastim	Lupin limited	03-sept-13
PegINF alfa 2a	Emcure Pharmaceuticals	28-juin-12
PegINF alfa 2a	Taksal Pharma	21-août-12
PegINF alfa 2b	Cadila Healthcare Ltd	21-juin-11
PegINF alfa 2b	Intas Biopharmaceuticals	25-avr-13
Rasburicase injection	Virchow	22-août-12
Rituximab	Zenotech Laboratories	27-févr-13
Rituximab	Intas Biopharmaceuticals	26-févr-13
Rituximab	Emcure Pharmaceuticals	29-juin-12
Rituximab	Taksal Pharma	21-août-12
Somatropine	USV Limited	03-juin-13
Somatropine	Ferring Pharmaceuticals	04-avr-10
Somatropine	Scigen Biopharma	18-juin-10
Somatropine	L.G.Lifesciences India	20-déc-13
Teriparatide	USV Limited	13-août-12
Teriparatide	CADILA Healthcare	28-août-12
Teriparatide	USV Limited	06-sept-12
Teriparatide [r-Hu-	Intas Biopharmaceuticals Ltd	01-nov-10
Parathyroid Hormone]		
Trastuzumab	Biocon Limited	23-oct-13
Trastuzumab	Emcure Pharmaceuticals	29-juin-12
Trastuzumab	Taksal Pharma	26-juil-12

Tableau 9 (suite) Produits non innovants sur le marché Indien

Ces données ont été obtenues sur le site du ministère de la santé indien: http://www.cdsco.nic.in/forms/list.aspx?lid=1812&Id=1 (dernière consultation octobre 2014). Le document original, en anglais, est présenté en annexe.

Il y a peu de produits innovants issus de compagnies occidentales mais beaucoup d'entreprises indiennes commercialisent des produits non innovants sur le marché indien. Il faut également noter la diversité des produits sur le marché, plusieurs anticorps monoclonaux sont présents et commercialisés par des entreprises locales.

4. Les recommandations

a) Introduction

Les recommandations⁷³⁻⁷⁵ du gouvernement indien ont été publiées en 2012. Elles sont générales et portent sur tous les produits non innovants et pas sur une simple catégorie de produits. Sont citées comme références des publications de l'Agence Européenne du Médicament, l'Organisation mondiale de la Santé, les ICH et l'Agence du médicament coréenne.

Le texte reconnaît que les produits non innovants nécessitent moins de résultats que leur produit de référence biologique mais qu'il est nécessaire malgré tout de démontrer que le produit remplit les exigences nécessaires en terme de sécurité, d'efficacité et de qualité.

Concernant le produit de référence, il doit avoir été autorisé en Inde et considéré comme un produit innovant (donc avoir été autorisé en fournissant tous les résultats). S'il n'est pas commercialisé en Inde, il doit avoir été enregistré et commercialisé depuis plus de 4 ans dans un pays comportant un cadre juridique bien établi. Dans le cas particulier où il n'existe pas d'autre traitement ou en cas d'urgence nationale, la période de 4 ans peut être réduite voire supprimée. Les dosages et la voie d'administration doivent être les mêmes pour le produit de référence et le produit non innovant.

b) Qualité

Concernant la production du produit, il est préférable d'utiliser la même lignée cellulaire que pour le produit de référence. Le dossier devrait comporter une description complète de la production, incluant une description de la purification. 3 lots devront être réalisés avec des données reproductibles, ces lots doivent être de taille suffisante pour réaliser les tests précliniques.

Les méthodes d'analyse pour libérer les lots, les études de stabilité et les contrôles in process doivent être en accord avec les recommandations de l'ICH (ICH Q2, Q5C, Q6B). Le produit de référence sera utilisé comme contrôle.

A propos de la caractérisation du produit (ICH Q6B), la structure et les propriétés physicochimiques doivent être déterminées (structure primaire, secondaire, tertiaire et éventuellement quaternaire), la séquence d'acides aminés doit être la même que pour le

produit de référence et, en cas de modifications post traductionnelles, celles-ci doivent être identifiées et quantifiées. Il est nécessaire de réaliser d'une part des essais pour caractériser l'activité biologique et établir le mécanisme d'action et d'autre part de faire une étude comparative pour déterminer la spécificité du produit, son affinité, sa constante de liaison. Le degré de pureté doit être fourni avec une analyse des impuretés. Si le biosimilaire présente des impuretés différentes du produit de référence, elles doivent être identifiées et caractérisées si possible.

En termes de qualité, la comparaison entre le produit de référence et le biosimilaire doit avoir lieu sur trois lots. Des différences mineures entre les deux peuvent exister mais des données appropriées doivent être soumises pour démontrer que ces différences n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit.

c) Tests précliniques

Les études précliniques doivent être comparatives et créées pour détecter des différences, s'il y en a, entre le produit de référence et le biosimilaire.

Des études de pharmacodynamie doivent être effectuées in vitro, et ce n'est pas obligatoire in vivo (uniquement si les essais in vitro sont peu concluants).

Des études toxicologiques doivent être fournies, dont au moins une étude de toxicologie sur une espèce appropriée sur une dose. La dose est calculée à partir des doses thérapeutiques, qui correspondent à un équivalent d'une fois la dose, puis de deux fois la dose et enfin de cinq fois la dose.

Des études sur la réponse immunitaire de l'animal comparent la réponse immunitaire engendrée par le produit de référence et le biosimilaire chez l'animal. Le sérum de l'animal doit également être testé pour observer la réaction aux protéines de la cellule hôte.

Pour finir la tolérance locale doit être analysée, à la fois à dose répétée et à dose unique.

A la fin de ces études précliniques, un rapport doit être soumis au Comité contrôlant les modifications génétiques (Review Comittee on Genetic Modification) qui va ensuite recommander au déposant d'approcher le Drug Controller General pour conduire des essais cliniques.

d) Tests cliniques

Plusieurs essais doivent être réalisés : des essais comparatifs de pharmacocinétique sur des patients sains pour démontrer la similarité (étude à dose unique ou multidose), des études de pharmacodynamie comparatives (si des marqueurs de la pharmacodynamie existent chez le volontaire sain, on choisira de réaliser les tests chez lui) qui permettent d'établir la relation entre la dose et l'exposition, les marqueurs de la pharmacodynamie et la réponse/efficacité du produit du produit doit être bien établie. Des études de sécurités et d'efficacité doivent permettre de fournir des informations pour établir des comparaisons sur la sécurité et l'efficacité chez les patients appropriés.

Ces tests doivent démontrer la non infériorité du produit. La nature, la sévérité et la fréquence des effets indésirables doivent être comparés entre le produit de référence et le biosimilaire.

Pour finir des données d'immunogénicité sont nécessaires.

Les extrapolations vers une autre indication sont possibles si la similarité en terme de qualité a été démontrée, mais également en préclinique et clinique. Il faut également que le mécanisme d'action soit le même pour d'autres indications cliniques ainsi que les récepteurs impliqués.

e) Exigences post commercialisation

Il est nécessaire de fournir un plan de management des risques aux autorités, un plan de pharmacovigilance avec la soumission de rapports périodiques (« PSUR ») tous les 6 mois pendant les deux premières années puis tous les ans.

En cas d'effets indésirables graves et inattendus, ils doivent être signalés aux autorités dans les 15 jours suivant leur remontée.

L'Inde est soumise à deux problématiques différentes : la première étant l'amélioration de l'accès aux soins de la population tout en maintenant une qualité convenable des produits non innovants. Les recommandations sur les biosimilaires sont une partie de la réponse mais la législation sur les brevets rentre elle aussi en compte. La deuxième question interroge sur la place de l'Inde dans le marché des biosimilaires : en effet, au vu de sa position de fournisseur mondial de matières premières pharmaceutiques, quelle sera sa place sur le marché des produits biologiques ? Actuellement le niveau de qualité des produits indiens n'est pas suffisant pour prétendre rentrer sur le marché européen (exemple

de l'Insuline Marvel), cependant les choses évoluent rapidement et la situation n'est pas figée.

V. Le Brésil

1. Introduction

Le Brésil, appartenant aux BRICS, compte près de 200 millions d'habitants avec un PIB par habitant de 11 340\$ ⁷⁶.

Actuellement fragile économiquement à cause des dévaluations du réal et de la crise mondiale, l'Etat consacre 8,7% de son budget total pour les dépenses de santé. L'espérance de vie est de 74 ans (voir la fiche en annexe de l'OMS pour plus de données).

Depuis le début du 20^{ème} siècle, le gouvernement brésilien et la société brésilienne ont travaillé pour établir un système de santé convenable tout en répartissant les coûts engendrés sur tous, à travers de nombreuses taxes. Le système de santé universel brésilien est appelé le Sistema Unico de Saude (SUS), il est décentralisé même si sa gestion et la mise en œuvre des différentes politiques relèvent du gouvernement.

Il y a cependant un certain nombre de fissures dans le généreux système de santé brésilien : alors que le gouvernement s'est engagé à fournir une option publique, il est débordé. Les hôpitaux du SUS ont souvent des difficultés à traiter à temps les patients dans certaines régions reculées comme en Amazonie. En conséquence, beaucoup de patients ayant besoin de soins rapidement sont obligés d'avoir recours à une assurance privée ou de payer de leurs soins. Entre 2000 et 2005, la population souscrivant à une assurance privée est passée de 8 à 14,4%. Il y a aussi un manque de médecins et d'infirmières, surtout dans les zones rurales. Il existe beaucoup d'inégalités entre les zones rurales et urbaines qui sont bien mieux équipées.

2. Une couverture de santé pour tous assez coûteuse

Le ministère de la santé couvre donc le coût des médicaments⁷⁷ à travers le SUS. Ces médicaments sont divisés en trois sections : basiques, stratégiques et spécialisés et après avoir été approuvés par le ministère de la santé (d'après la loi Protaria GM/MS no 2.891 du 26 novembre 2009).

Mais au vu du prix très élevé des produits dits spécialisés, un programme a été crée en 1993, le Programme pour les Médicaments Spécialisés, qui fournit ces produits gratuitement à la population.

« La demande croissante pour des produits biologiques chers a engendré une pression financière importante sur le budget des produits de santé brésilien. » d'après Kai Wolf, directeur du bureau brésilien Generic Pharma 2.0's.

En 2011, le gouvernement brésilien a dépensé 4,9 milliards de dollars US pour importer des médicaments et parmi ces importations, 8 produits biopharmaceutiques représentaient 18% du cout total^{78,79}. A cause de ces chiffres, Wolf soutient que « le gouvernement brésilien voit le développement des biosimilaires comme un moyen d'améliorer les capacités de fabrication des produits locaux. Produire nos propres biosimilaires permettra de réduire la dépendance du pays pour des produits biologiques chers à l'importation. » Le gouvernement a publié une liste de molécules sur lesquelles les entreprises devaient travailler : les hormones, les facteurs de croissance, l'interféron, les anticorps

En 2010, l'agence brésilienne réglementaire, l'Agencia Nacional de Vigilancia (ANVISA), a créé un nouveau système pour l'approbation des produits non innovants ^{81,82}. Néanmoins, depuis le début des années 2000, des copies d'Erythropoïétine, de G-CSF et d'insuline étaient disponibles au Brésil. Environ 20% des médicaments prescrits au Brésil en 2011 étaient des produits non innovants.

monoclonaux⁸⁰, les vaccins, les enzymes thérapeutiques et le TNF (Tumor necrosis factor).

L'ANVISA a ouvert en janvier 2014 une consultation publique ⁸³ afin que les médicaments approuvés par l'ANVISA comme équivalents soient considérés comme interchangeables par rapport au produit de référence donc comme les génériques classiques et imposer un prix inférieur d'au moins 35% par rapport au produit de référence (c'est déjà le cas pour les produits génériques). A la pharmacie les produits non innovants seraient identifiés grâce à l'étiquetage « EQ » sur la boite. L'objectif est d'offrir un impact positif aux produits non innovants et d'augmenter leur taux de pénétration. A l'heure actuelle il appartient aux praticiens brésiliens de décider la substitution du produit de référence par le produit non innovant.

Il existe une dizaine de compagnies brésiliennes engagées sur le développement de produits non innovants. Parmi elles, PharmaPraxis, Fiocruz, Cristalia, Blausiegel, Eurofarma, Silvestre Lab, Ache et Prodotti sont les principales. L'objectif majeur de ces

entreprises est de développer un biosimilaire d'anticorps monoclonal comme l'Enbrel®, Avastin®, Herceptin® ou d'autres. C'est un objectif principal car même si les anticorps monoclonaux représentent uniquement 1% du total des médicaments biologiques prescrits au Brésil, ils représentent 32% des dépenses engendrées par les produits biologiques. Récemment, le gouvernement brésilien a aidé à la création de deux partenariats public/privé : Bionovis (Ache, EMS, Hypermarcas, et Chemical Union) et Orygen (Biolab, Eurofarma, Cristália, et Libbs). Le Brésil a investi lourdement dans ces partenariats afin d'aider le pays à améliorer ses capacités en terme de biotechnologie et de fabrication de produits biologiques afin de réduire sa dépendance vis à vis des produits biologiques de marques, d'un coût supérieur.

Pendant que le marché brésilien des produits non innovants continue de s'étendre et d'être attractif, des doutes sur la sécurité persistent car beaucoup de professionnels de santé brésiliens restent peu familiers des produits non innovants et de leur usage. Le taux de pénétration des produits non innovants au Brésil est donc faible à l'heure actuelle.

Face à la concurrence des entreprises Chinoises, Indiennes, ou Coréenne, il apparaît que les entreprises Brésiliennes vont avoir des difficultés pour conquérir le marché mondial. Leur objectif global actuel est d'arriver à fournir la demande locale et de contribuer à une diminution des coûts des produits biologiques pour alléger les dépenses de santé.

3. Recommandations

a) Introduction

Les recommandations brésiliennes ont été publiées en 2011 et comportent plusieurs guides (rédigés en portugais), intitulés :

- Guide pour la conduite d'essais cliniques et pré cliniques pour l'enregistrement d'héparines,
- Guide pour la conduite d'essais cliniques et pré cliniques pour l'enregistrement d'alpha interféron,
- Guide pour la déclaration des Études cliniques à des fins d'enregistrement et les changements ou post-homologation des produits Biologiques,
- Guide pour remplir l'exercice de comparabilité pour l'enregistrement des produits biologiques.

Les textes font référence aux textes de l'OMS¹¹, de l'agence de régulation canadienne, et à ceux de l'ICH et de l'EMA

b) Qualité

Concernant la partie qualité, il est stipulé que le fabriquant doit présenter un dossier complet ainsi qu'une preuve de la comparabilité de son produit avec un produit de référence, qui doit avoir été enregistré au Brésil avec un dossier complet.

Toutes les différences détectées entre le produit de référence innovant et le biosimilaire doivent être évaluées et discutées (ainsi que l'impact potentiel au niveau clinique).

Le degré élevé de similitude entre le produit de référence et le biosimilaire est la base de la réduction des données précliniques et cliniques pour obtenir une homologation. Des différences sont possibles (en terme d'impuretés, d'excipients) mais elles doivent être évaluées par rapport à leur impact sur la sécurité et l'efficacité clinique.

Il est entendu que plusieurs méthodes d'analyses différentes sont à utiliser pour caractériser les produits.

Concernant le principe actif, la structure primaire doit être identique à celle du produit de référence, caractérisée, ainsi que les ordres supérieurs et les modifications post traductionnelles.

Des essais biologiques sont à réaliser pour s'assurer du « bon fonctionnement » de la protéine.

Les impuretés sont identifiées, quantifiées et comparées au produit de référence innovant, leurs impacts en termes d'immunogénicité sont à étudier.

Des études de stabilité en temps réel, ainsi que des études de stabilité accélérées et sous stress sont vivement recommandées.

La fabrication doit évidemment être conforme aux BPF décrit par l'ICH et la cellule hôte doit être identique au produit de référence.

c) Tests précliniques

Les tests précliniques doivent être comparatifs et conçus pour détecter les différences dans la réponse pharmacologique et toxicologique entre le produit de référence et le biosimilaire. Sont requises des études de pharmacodynamie in vitro et in vivo, des études

de toxicité par administration répétée chez l'animal. Les études de toxicologie de la reproduction, la mutagénicité et la cancérogénicité ne sont pas requises.

d) Tests cliniques

Il s'agit d'une comparaison entre le produit de référence et le biosimilaire, les résultats des études d'efficacité et de sécurité doivent être équivalents. L'étude doit être comparative, démontrer la non infériorité ou l'équivalence et avoir été réalisée en double aveugle.

Des données sur les effets indésirables doivent être enregistrées et comparées au produit de référence.

Des études d'immunogénicité comparatives doivent être réalisées, c'est à dire la comparaison des taux d'anticorps. Une attention particulière doit être prêtée aux sujets à risque qui peuvent être présent dans l'étude.

e) Exigences post commercialisation

L'extrapolation des indications concernant l'héparine et l'interféron est possible si elle est justifiée de façon adéquate chez le demandeur (si le mécanisme d'action est le même). Un plan de pharmacovigilance et de minimisation des risques est nécessaire également. Rien n'est mentionné dans les recommandations non spécifiques aux produits.

Cependant il faut noter, en conclusion sur les recommandations, que les textes publiés par l'ANVISA, sur les produits non innovants sont plutôt allégés et ne comportent pas tous les éléments nécessaires pour une évaluation complète des molécules. Le travail sur les produits non innovants est donc loin d'être fini au Brésil si ce pays veut se doter de produits locaux de qualité.

4. Les produits non innovants sur le marché brésilien

Une investigation sur les produits non innovants présents sur le marché brésilien a été réalisée grâce à un travail de recherche sur le site de l'ANVISA ⁸⁴ qui publie tous les produits autorisés : http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp (dernière consultation septembre 2014)

Substance active	Nom du produit	Nom de l'exploitant	Date d'expiration de l'autorisation	Nom du ou des fabricants
Alfainterferon 2a	Blauferon a	Blau farmacêutica	01/2014	Blau farmacêutica - Brésil/ laboratório Pablo Cassará - Argentine
Alfainterferon 2a	Alfainterferon 2b	Biosintética farmacêutica	01/2014	Biosintética farmacêutica - Brésil/ Bio sidus - Argentine
Alfainterferon2b	Alfainterferon 2b	Fundação Oswaldo Cruz	04/2015	Fundação Oswaldo Cruz - Brésil/ Centro de ingenieria genética y biotecnologia - Cuba
Epoetin	Alfaepoetina	Fundação oswaldo cruz	04/2015	Blau farmacêutica - brasil/ Shandong Kexing bioproducts ltd - Chine
Epoetin	Hemoprex	Laboratório químico farmacêutico Bergamo	10/2017	Dong-a pharmaceutical - Corée du Sud
Epoetin	Eritromax	Blau farmacêutica		Blau farmacêutica - Brésil
Filgrastim	Filgrastim	Biosintética Farmacêutica Itda	01/2016	Biosidus s.a Argentine

Tableau 10 Produits non innovants sur le marché brésilien

Substance active	Nom du produit	Nom de l'exploitant	Date d'expiration de l'autorisation	Nom du ou des fabricants
Filgrastim	Granomax	Dr. Reddys Farmacêutica do brasil	02/2015	Dr Reddy's laboratories ltd - Indie
Filgrastim	Tevagrastim	Teva farmacêutica	02/2015	Sicor biotech Lituanie, Teva pharmaceutical industries- Israel, Lemery s.a de c.v Mexique
Filgrastim	Myograf	Laboratório químico farmacêutico Bergamo	07/2017	Xiamen Amoytop biotech - Chine
Interferon alfa 2a	Interferon alfa 2a	Chron epigen indústria e comércio	08/2015	Non mentionné
Somatropine	Biomatrop	Biosintética farmacêutica	04/2016	Bio sidus s.a. planta almagro - argentina/bio sidus s.a. planta bernal - Argentine
Somatropine	Eutropin	Aspen pharma indústria farmacêutica	06/2014	LG life sciences – Corée du Sud
Somatropine	Hormotrop	Laboratório químico farmacêutico Bergamo	01/2015	Dong-a pharmaceutical - Corée du Sud
Somatropine	Omnitrope	Sandoz do brasil indústria farmacêutica	02/2016	Sandoz - Autriche

Tableau 11 (suite) Produits non innovants sur le marché brésilien

Les produits non innovants retrouvés sur le marché brésilien sont les produits biologiques simples : les interférons (non pegylés), la somatropine, les érythropoïétines et le filgrastim.

Lors de ce travail de recherche, a été retrouvé sur le marché brésilien l'anticorps monoclonal⁸⁵ nimotuzumab et qui agit comme le cetuximab, en bloquant le récepteur de l'EGF, dont l'indication déposée à l'EMA était les cas de gliomes résistants chez l'enfant et l'adolescent). La demande d'AMM a été retirée à l'EMA en 2008 par le déposant, Oncosciences AG, car il n'était pas capable de répondre aux questions sur la qualité du produit⁸⁶. Le développement de ce produit s'est fait à Cuba. La technique marketing du Centre d'immunologie de Cuba, le fabriquant, consiste-t-elle à profiter des marchés des pays émergents, moins exigents, pour obtenir des essais cliniques de tailles importantes et de redéposer un dossier ensuite à l'EMA? En tout cas sa présence met en lumière les divergences d'exigences de l'ANVISA par rapport à l'EMA.

Le Brésil possède donc une réglementation pour les biosimilaires mais moins construite et plus légère que celle de l'EMA, par exemple. Face aux enjeux sociétaires engendrés par le coût des médicaments biologiques, l'empressement de l'Etat brésilien à promouvoir les produits non innovants est compréhensible mais le risque est de laisser passer la qualité et la sécurité de ces produits au second plan.

VI. La Chine

La Chine a été le pays pour lequel le travail a été le plus compliqué. Toutes les conditions étaient réunies pour obtenir des informations : géographiquement ce travail s'est déroulé à Hong Kong, de nombreuses personnes qualifiées parlant le mandarin ont essayé de trouver des informations sur les produits non innovants mais il s'agit du seul pays pour lequel il a été impossible d'obtenir la liste des produits non innovants sur le marché.

Cependant il a été établi que le marché chinois comportait 382 médicaments biologiques et que 361 d'entre eux n'étaient pas des produits innovants⁸⁷.

1. Introduction

La Chine, 2^{ème} puissance mondiale, compte 1,38 milliards d'habitants avec un PIB par habitant de 6 091\$.

La santé est devenue une priorité de l'Etat chinois puisqu'elle est inscrite dans le 12^{ème} plan de cinq ans 2011-2015⁸⁸. La structure actuelle du système de santé est un assemblage de « couches », de combinaisons entre les systèmes d'assurances privées (7% de la population en 2010), publiques et la notion de filet de sécurité qui permet de prendre en charge, si nécessaire, des pathologies graves.

Le système de santé chinois⁸⁹ est sous la direction générale de la commission nationale de planification de la santé et de la famille mais il est délocalisé dans les 31 régions qui comportent toutes un Bureau de la Santé et qui administrent les hôpitaux.

Il est à noter que l'Etat consacre 12,5% de son budget total pour les dépenses de santé et l'espérance de vie est de 76 ans (voir la fiche en annexe de l'OMS pour plus de données).

Il existe trois couvertures de santé qui couvrent à elles trois 95% de la population mais pas dans toutes les situations et en ne dépassant pas certains montants (d'où l'intérêt du « filet de sécurité » pour les gens dans le besoin). Il s'agit de la couverture pour les employés des villes, de celle concernant les habitants des villes n'étant pas employés : enfants, étudiants, personnes âgées, pauvres ou invalides mais qui ne couvre que les hospitalisations et les 20 maladies listées comme « catastrophiques » parmi lesquelles on retrouve les leucémies chez l'enfant et pour finir le système médical coopératif rural qui comptait, en 2011, 832 millions de personnes.

Le système n'est donc pas parfait, notons en effet une insuffisance des remboursements et le problème récurrent des résidents ruraux (de l'ordre de 150 millions) qui ont migrés dans les régions urbaines et n'ont pas pu transférer leur couverture de santé. Ainsi, s'ils ne se font pas soigner dans leur localité d'origine, ils ne sont pas remboursés.

2. Décisions politiques

Le système de santé chinois est nationalisé et l'augmentation de la demande pour des produits biologiques ayant des coûts élevés, oblige le gouvernement à trouver des solutions pour réduire ces dépenses.

D'après Steven Lee⁷², le PDG de BioGENEXUS, une firme asiatique de produits non innovants, "il y a plusieurs années, le gouvernement chinois a décidé que tous les citoyens

chinois auraient une couverture de santé, ce qui implique un contrôle des prix des médicaments et des dépenses en utilisant les biosimilaires et des génériques. » Sur ce sujet, les analystes industriels s'attendent à ce que le marché des produits non innovants en Chine atteigne deux milliards de dollars en 2015, ce qui représenterait 20% du marché mondial des biosimilaires.

Actuellement la Chine ne possède pas de cadre réglementaire précis pour les produits non innovants (des recommandations sont attendues d'ici à la fin 2014 mais certains experts sont moins optimistes⁹⁰). Les produits non innovants en Chine peuvent être approuvés en passant par la voie traditionnelle des médicaments biologiques, ce qui peut prendre plusieurs années à cause des lenteurs bureaucratiques.

La plupart des compagnies biotechnologiques essaient de développer des produits non innovants des blockbusters que sont les anticorps monoclonaux tels que l'Humira[®], l'Enbrel[®] et Remicade[®]. Cet investissement répété des entreprises chinoises, qui sont généralement des PME, a engendré un gaspillage important des ressources. La compétition de tous ces acteurs fait que ces produits ne peuvent générer que de faibles marges. L'apparition de recommandations chinoises exigeant de lourdes capacités de R&D risque de fragiliser encore plus ces entreprises.

A l'heure actuelle, la majorité des fabricants de produits non innovants se concentrent sur le marché domestique chinois. « La plupart des compagnies ne pensent pas plus loin que leur marché local », d'après Hisun. Et comme pour l'Inde, les questions persistantes quant à la qualité⁹¹ et la sécurité des produits non innovants fabriqués en Chine risquent probablement d'entraver la capacité des développeurs de produits non innovants chinois à exporter leurs produits et entrer sur le marché mondial des biosimilaires.

3. Les entreprises de produits non innovants en Chine

Un grand nombre d'entreprises chinoises de produits non innovants existe, elles sont recensées dans le tableau suivant (notons qu'il n'est pas exhaustif), les informations sont issues de plusieurs publications ⁹⁰⁻⁹² et du fruit de la recherche sur les sites des compagnies citées.

Compagnies	Produits sur le marché	
3Sbio inc	EPO, IL-2, Interferon, thrombopoietin	
	rHGH/Somatropin/Recombinant Human	
Anhui anka Biotochnology ao Itd	Growth Hormone (Ansomone®) and	
Anhui anke Biotechnology co. ltd.	Recombinant Human Interferon alpha 2b	
	(Anterferon®).	
Beijing Four Rings Pharmaceutical Co	EPO, G-CSF, IL-2	
Beijing Shuanglu (Sl) Pharmaceutical co.	G-CSF	
ltd	G-CSI*	
Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Group	Produits en développement (non détaillés)	
co. ltd. (cttq)	r rodaits on developpement (non detaines)	
Dongbao Enterprise Group co. ltd	Insuline recombinante, filgrastim,	
2 ongowo 2morphiso Group con ita	molgramostim	
Gan & Lee	Insuline glargine	
Genescience Pharmaceuticals co. ltd.	r-FSH, somatropine, rhGM-CSF, filgrastim	
(GEnSci)		
	Anticorps monoclonaux (mAbs), protéines	
Genor Biopharma co. ltd	de fusions et protéines recombinantes	
	thérapeutiques	
Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering co.	G-CSF, interleukine 11, heparine et	
ltd	enoxaparin	
Innovent Biologics inc.	Rituximab et infliximab	
JHL Biotech co. ltd	Non stipulée mais capacité de bioproduction	
Jiangsu t-mab Biopharma	СМО	
Qilu Pharmaceutical co. ltd.	Bortezomib, desatinib, erlotinib, gefitinib,	
Qua i narmaceatear co. na.	Imatinib, Lapatinib, Sunitinib,	
Shandong E-Hua Biochemical co. ltd	Site internet non trouvé	
Shandong Kexing Bioproducts	rh-EPO, rhG-CSF	
Shandong Kexing Bioproducts co. ltd	EPO, G-CSF	

Tableau 12 Compagnies chinoises impliquées sur le marché des poduits non innovants

Compagnies	Produits sur le marché	
Shanghai CP Goujian Pharmaceutical	Etanercept, Ac-CD25 rh	
Company	1 /	
Shanghai Fosun Pharmaceutical	Insuline	
Group co. ltd		
Shanghai Fudan-ZhangJiang Bio-	Site internet non trouvé	
pharmacEutical co. ltd. (FdZJ)	Site internet non trouve	
Shanghai Henliu Biotech co. ltd	Développement d'anticoprs monoclonaux en cours	
Shanghai Sunway Biotech	rhG-CSF, adenovirus P53	
Shanghai United Cell Biotech	somatropine, vaccin contre le choléra	
Simcere Pharmaceutical Group	Recombinant Human Endostatin	
Suzhou Alphamab co. ltd	non détaillé	
	Molgramostim, Filgrastim, Oprelvekin,	
	Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2b, Interferon	
Xiamen Amoytop Biotech co. ltd	gamma, Interleukin-2, Somatropin, Interleukin-4,	
	TNF, Peg-filgrastim, Peginterferon-alfa-2a, Peg-	
	interferon-alfa-2b, Peg-somatropin and Peg-EPO	
Xiamen Amoytrop Biotech	rh-GCSF, rh-IL11, rhGM-CSF	
Zhejiang Hisun Pharmaceuticals co.	non détaillé	
ltd		
Zhejiang Huahai Pharmaceutical co.	non détaillé	
ltd.		
Zhuhai Livzon Mab Biological	Développement en cours de 5 Mab dont	
Technology co. ltd	l'Infliximab	

Tableau 13 (suite) Compagnies chinoises impliquées sur le marché des poduits non innovants

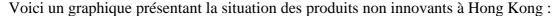
Ce tableau met en lumière la quantité importante de fabricants de produits non innovants en Chine et leur attrait pour les anticorps monoclonaux qui sont les molécules présentants un intérêt financier élevé.

4. Le cas de Hong Kong

La région administrative de Hong Kong est à différencier de la Chine, malgré son rattachement en 1997, elle reste encore soumise au droit anglais et le système de santé est indépendant du gouvernement chinois. De plus le ministère de la santé est actuellement en train de travailler sur des recommandations pour les biosimilaires, qui n'ont pas encore été publiées.

a) Les produits non innovants sur le marché à Hong Kong

Les médicaments à Hong Kong sont approuvés par le ministère de la santé, qui publie une liste des produits autorisés. Toutes les données sont issues de cette liste, consultée en Octobre 2014.



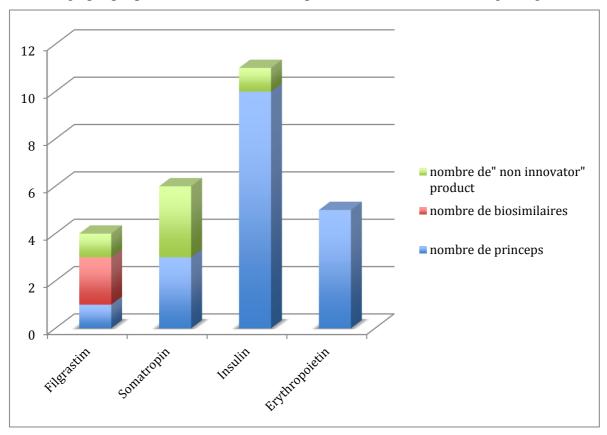


Figure 4 Les médicaments biologiques à Hong Kong

Pour développer un peu plus, voici la liste des produits ainsi que leur fabricant. Les laboratoires en bleu sont ceux ayant mis sur le marché des produits princeps.

Substance active	Produit	Fabricant
Filgrastim	Neupogen	ROCHE
Filgrastim	Nivestim	HOSPIRA LIMITED
Filgrastim	Scimax	GENSCI
Filgrastim	Tevagrastim	TEVA
Somatropine	Eutropin	LG Life Science
Somatropine	Genlei	GENSCI
Somatropine	Genotropin	PFIZER
Somatropine	Saizen	MERCK PHARMACEUTICAL
Somatropine	Scitropin	SCIGEN
Somatropine	Zomacton	FERRING PHARMACEUTICALS
Erythropoietine	Aranesp	AMGEN
Erythropoietine	Eprex	JOHNSON & JOHNSON
Erythropoietine	Mircera	ROCHE
Erythropoietine	Nesp	AMGEN
Erythropoietine	Recormon	ROCHE
Insuline	Actrapid	NOVO NORDISK
Insuline	Apidra	SANOFI-AVENTIS
Insuline	Humulin	ELI LILLY
Insuline	Humalog	ELI LILLY
Insuline	Lantus	SANOFI-AVENTIS
Insuline	Levemir	NOVO NORDISK
Insuline	Mixtard	NOVO NORDISK
Insuline	Novomix	NOVO NORDISK
Insuline	Novorapid	NOVO NORDISK
Insuline	Protaphane	NOVO NORDISK
Insuline	Scilin	SCIGEN

Tableau 14 liste de produits biologiques autorisés à Hong Kong

Il est ainsi possible de noter la présence écrasante de laboratoires européens sur le marché Hong Kongais, ce qui s'explique d'une part parce qu'Hong Kong n'est chinoise que depuis 1997, et d'autre part financièrement car même si le PIB par habitant est élevé (il est actuellement supérieur à celui du Royaume Uni), les dépenses de santé sont importantes.

Cependant d'autres laboratoires sont sur le marché Hong Kongais :

 Gensci est une filiale du groupe polonais Bioton (qui possède un important panel de produits biologiques grâce à ses filiales dispersées à travers le monde comme à Cuba par exemple avec Cimab). Gensci est basé à Singapour.

- Scigen, un laboratoire singapourien qui fabrique de la somatropine, du filgrastim et une insuline. Seule l'insuline est autorisée à Hong Kong.
- LG life science, filiale du groupe coréen d'électronique LG
- Teva, laboratoire israélien de génériques qui possèdent également des biosimilaires dans l'Union Européenne et aux USA.

b) Fonctionnement du système de santé Hong Kongais

Comme vu précédemment, le ministère de la santé hong kongais autorise les médicaments sur son territoire et ensuite les hôpitaux fonctionnent de manière similaire à la France, ils possèdent chacun un « drug formulary » qui est en fait un équivalent du livret thérapeutique. L'hopital choisit dans la liste des médicaments autorisés ceux qui seront administrés dans cet hôpital. Les médicaments qui figurent au livret sont décidés lors de réunions pluridisciplinaires, en respectant un ensemble de critères comme ceux liés à l'efficacité ou au prix.

Le Queen Mary hospital est l'hopital dont dépend la faculté de médecine de l'Université de Hong Kong comportant environ 1600 lits, il est l'un des plus importants hopitaux Hong kongais. Le « drug formulary » du Queen Mary hospital ne comportait aucun produit non innovant en 2013. A l'heure actuelle, peu de biosimilaires sont sur les « drug formularies » mais ce sont des produits qui ont été accepté à l'échelon de Hong Kong. Plusieurs raisons peuvent être avancées : la première d'entre elle reste la méfiance de la population (y compris les pharmaciens) envers les médicaments génériques, spécialement ceux en provenance de Chine, qui sont considérés comme ayant une qualité bien inférieure au princeps.

La deuxième raison s'explique par le niveau financier du système de santé de Hong Kong, qui est est confortable. La ville est une plateforme de la finance.

La dernière raison s'explique par le fait que les produits non innovants sont des médicaments chers, qui rentrent en général dans la catégorie « Safety net », c'est à dire que le patient paie en fonction de ses revenus dans les hôpitaux publics et paie tout dans les hôpitaux privés. Aucune donnée n'a pu être obtenue dans les hôpitaux privés, mais il y plus de chance de retrouver la présence de biosimilaire dans leur pharmacie intérieure que dans les hôpitaux publics.

La Chine apparaît donc isolée des autres pays des BRICs puisqu'elle est la seule à ne pas posséder de recommandations sur les biosimilaires. Malheureusement le manque d'informations ne permet pas de conclure sur les produits non innovants en Chine, même si les fabricants de produits biologiques se développent de manière importante.

La situation de Hong Kong est différente du reste du pays et l'arrivée de recommandations devrait faire évoluer rapidement les choses. La Chine s'inspirera-t-elle de Hong Kong pour traiter le sujet de la même manière ?

VII. La Corée du Sud

1. Présentation du pays

La Corée du Sud est un pays comptant 49 millions d'habitants, avec un PIB par habitant de 22 590\$⁹³. Classé 15^{ème} puissance mondiale, le pays est membre du G20 et de l'OCDE depuis plusieurs années. Cette réussite s'explique essentiellement par les efforts conséquents engagés dans le domaine de l'éducation et de la recherche, qui ont permis de développer une industrie très puissante⁹⁴.

La population a une espérance de vie de 81 ans en moyenne et le gouvernement dépense 13,7% du budget total en dépense de santé (voir la fiche en annexe de l'OMS pour plus de données). Le système de santé est organisé de la façon suivante : il existe un programme unique d'assurance santé ⁹⁵ appelé le National Health Insurance program. Il est supervisé par le ministère de la santé et du bien être.

Le circuit du remboursement des soins est le suivant : après avoir reçu des soins le patient fait une demande à l'HIRA (Health Insurance Review Agency) pour être remboursé. L'agence traite la demande et c'est le NHIC (National Health Corporation) qui rembourse la plus grande partie des frais. Cet organisme est aussi chargé d'enregistrer les assurés. En 2006, 96,3% de la population était couverte. Cependant les assurés ont des frais à payer qui varient de 10 à 50% des frais du traitement : au delà de \$2,400 dépensés sur six mois, les dépenses sont toutes prises en compte.

Ces dépenses médicales sont financées par les contributions des salariés (5% du salaire, payé par moitié par le salarié et par moitié par l'employeur) et indépendants ; 14% du budget total provient de fonds gouvernementaux et enfin 6% provient d'une taxe sur le

tabac^{95,97}. Il faut noter également que 4% de la population est couverte par le Medical Aid Program, qui prévoit que le gouvernement paie toutes les dépenses médicales pour les patients qui n'ont pas les moyens de le faire. Depuis 2004 ce programme couvre aussi les patients ayant des maladies rares incurables. C'est le ministère de la santé qui décide chaque année des critères d'inclusion.

2. Une volonté forte du gouvernement

En 2009, la Corée du Sud a crée et mis en place un cadre réglementaire pour approuver les produits non innovants ⁷². Peu de temps après, le gouvernement sud coréen a annoncé son intention, ambitieuse, de s'emparer de 22% du marché des biosimilaires mondial d'ici 2020⁹⁸. Contrairement à l'Inde, au Brésil, à la Russie ou à la Chine, qui se concentrent sur leur marché intérieur, le principal objectif de la Corée est de devenir un leader régional et mondial de la fabrication et de l'export de biosimilaires d'ici cinq à dix ans⁹⁹. « Je pense que la stratégie de la Corée du Sud est de produire des produits de grande qualité pour pénétrer les marchés asiatiques et ensuite s'attaquer aux marchés beaucoup plus régulés que sont les Etats Unis, l'Europe et le Japon. C'est une belle approche, très élégante » d'après Ivo Abraham, professeur au centre de recherche de pharmaco-économie à l'Université d'Arizona.

Concrètement, plusieurs ministères sont impliqués dans le développement des biosimilaires : le ministère de la santé, qui facilite la R&D, le business et la recherche en biotechnologie, le ministère du savoir économique qui promeut le développement et l'amélioration des procédés biotechnologiques dans le pays. Quant au ministère de l'Education, des sciences et des technologies, il est impliqué dans la recherche fondamentale en biosciences et technologies¹⁰⁰.

En plus d'offrir des avantages fiscaux, le gouvernement a façonné deux villes ^{101,102}, Osong et Daegu, en grappes industrielles spécialisées dans les biotechnologies avec un investissement estimé à cinq milliards de dollars US.

L'état a créé un fond « biomédical » en 2009 de US\$80 millions¹⁰³, amenant un soutien financier aux compagnies biotech locales. Le fond est dirigé par Burrill&Company et KB Investment. L'objectif du gouvernement est de réussir le même tour de force sur le marché de la santé que sur le marché de l'électronique (cas de Samsung et LG qui sont devenus des géants mondiaux).

3. Les recommandations

a) Introduction

L'organisme réglementaire autorisant les médicaments sur le marché coréen est le ministère de la sécurité alimentaire et des médicaments (MFDS). La division Biopharmaceutiques et médicaments naturels est responsable de l'évaluation scientifique des médicaments destinés au marché sud coréen. Le MFDS a publié des recommandations ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ sur la réglementation des produits biosimilaires (Recommandations sur l'évaluation des produits biosimilaires) en juillet 2009. Ce guide répond aux questions générales à propos du produit de référence, de la qualité et des études précliniques et cliniques à réaliser.

D'autres textes ont été publiés, voici la liste complète :

1. Recommandations générales: couvrent tous les biosimilaires

Guidelines on the evaluation of biosimilar products

Date effective: 2010

www.nifds.go.kr/en/research/bio.jsp

2. Autres Recommandations/documents:

• Standards and specifications for biologics

www.nifds.go.kr/en/research/bio.jsp

• Guidelines on immunogenicity evaluation of recombinant products www.nifds.go.kr/en/research/bio.jsp

• Analytical methods for characterization of biosimilars (erythropoietin) www.nifds.go.kr/en/research/bio.jsp

Les références sur lesquelles s'appuient les textes sont celles de l'OMS¹¹, de l'EMA, de l'ICH (S6, E9, E2E, Q5C, Q6B) et d'autres textes réglementaires de la KFDA.

Ces recommandations sont générales et applicables à tout produit non innovant. La KFDA reconnaît que les produits non innovants nécessitent un dossier allégé par rapport aux produits innovants mais suit les recommandations mondiales sur la notion de comparaison. Le produit de référence est un produit qui doit avoir été autorisé par la KFDA ou dans certains cas particuliers il peut avoir été importé mais il est nécessaire de le justifier.

A noter que le produit de référence doit être le même pour toutes les études et que son dosage et sa voie d'administration doivent être identiques entre le produit de référence et le produit non innovant.

b) Qualité

La soumission du Common Technical Document doit inclure des informations sur le contrôle qualité, les contrôles in process et les méthodes de validation.

Il est nécessaire de comparer le produit non innovant au produit de référence en mettant en parallèle leurs propriétés physicochimiques (détermination du nombre d'acides aminés, de la structure secondaire etc), leurs propriétés immunologiques (spécificité, affinité, force de liaison). Les impuretés aussi doivent être comparées, à la fois les éventuelles modifications post-transcriptionnelles, mais également les impuretés identifiées lors des études de stabilité, les produits de dégradation. Plusieurs méthodes analytiques différentes sont recommandées pour cerner au mieux ces éventuelles impuretés.

Des études de stabilités comparatives (sur le produit fini) doivent être effectuées sur le long terme pour déterminer au plus juste la date de péremption ainsi que des études accélérées pour établir le profil des impuretés.

c) Tests précliniques

Les tests précliniques sont exigés sur le produit avec la formulation finale, et toujours avec l'objectif de démontrer la similarité avec le produit de référence.

Concernant les tests in vitro, l'objectif est d'établir la comparabilité de l'activité biologique (la pharmacodynamie) du biosimilaire avec le produit de référence, à travers des tests de liaison aux récepteurs par exemple.

Les tests in vivo sont réalisés chez des espèces appropriées pour déterminer la pharmacodynamie et la toxicité (à doses répétées) : détermination et caractérisation de la réponse des anticorps, tolérance locale. Les autres études de toxicologie (toxicologie sur la reproduction, génotoxicité, études de carcinogénicité) ne sont pas nécessaires si la comparabilité est validée dans les études au dessus.

d) Tests cliniques

La pharmacocinétique est à réaliser pour chaque voie d'administration et à la même dose que le produit de référence. Les études doivent être comparatives et faites pour détecter de potentielles différences. Sont mesurées l'absorption/la biodisponibilité, l'élimination, la clairance/ demi vie d'élimination. Si la comparabilité est démontrée, il n'est pas utile de réaliser des études d'interaction ou de tester le produit chez les populations spéciales (personnes âgées, enfants, insuffisants rénaux).

La pharmacodynamie est réalisée chez des patients appropriés, en utilisant des marqueurs biologiques déjà validés chez le sujet sain.

La démonstration d'efficacité est sans doute la plus importante, elle est démontrée par une étude clinique randomisée en double aveugle chez des patients appropriés.

La sécurité est un paramètre à investiguer également avec un recensement des effets indésirables fréquents apparaissant à court et moyen terme. Ils sont comparés avec ceux du produit de référence : leur type, fréquence et la sévérité des réactions induites.

L'immunogénicité est un critère lui aussi primordial, à contrôler très étroitement chez l'homme. Une comparaison de la fréquence et du type d'anticorps induits sont exigés.

e) Exigences post commercialisation

Si l'efficacité et la sécurité sont similaires entre le produit de référence et le biosimilaire pour une indication particulière, l'extrapolation à d'autres indications du produit de référence est possible si le mécanisme d'action est le même (et/ou les récepteurs impliqués), et que la sécurité et l'immunogénicité sont correctement caractérisées.

Le texte ne présente aucune donnée sur les exigences post commercialisation ayant trait à la pharmacovigilance ou quoi que ce soit d'autre.

Les recommandations coréennes sont donc très semblables aux textes réglementaires présents dans les autres pays étudiés.

4. Les produits non innovants sur le marché coréen

Le gouvernement coréen a créé des recommandations depuis 2009 pour afficher un cadre réglementaire différenciant les produits non innovants, biologiques, des génériques classiques.

Les données sont issues d'une documentation personnelle qui a permis de trouver la liste des produits biologiques autorisés sur le marché sud coréen.

Voici le tableau qui a été extrait (aout 2013) :

Produit	Entreprise
Erythropoietine humaine recombinante	Jw-pharma
Erythropoietine humaine recombinante	Kunwha
Erythropoietine humaine recombinante	Donga
Erythropoietine	LG life science
Erythropoietine	Donga
Erythropoietine	Cj Cheiljedang
Erythropoietine humaine recombinante	Cj Cheiljedang
Erythropoietine humaine recombinante	LG life science
Erythropoietine humaine recombinante	Boryung/ Daewoong
Erythropoietine	Korus pharm
Insulin	Sanofi Aventis
Insulin	Novo Nordisk
Insulin	Green Cross
Insulin	Lily
Filgrastim	Kyowa Kirin Hartcourt
Filgrastim	Donga
Filgrastim	Bi-nex
Filgrastim	Jeil pharm
Somatropin	Donga
Somatropin	LG life science
Somatropin	Merck
Somatropin	Pfizer
Somatropin	Novo Nordisk
Somatropin	Scigen ltd
Somatropin	Dream pharma
Somatropin	Daewoong
Interferon	Roche
Interferon	Merck
Interferon	Bayer
Interferon alpha 2	Donga
Infliximab	Janssen
Infliximab	Celltrion (commercialisé en 2012)

Tableau 15 Produits non innovants sur le marché de la Corée du Sud

Les cases bleutées représentent les produits innovants, tous les autres sont des produits non innovants hormis pour l'Infliximab qui est un réel biosimilaire puisqu'il a été accepté à l'EMA.

Les biosimilaires retrouvés sont donc classiquement ceux de l'EPO, de l'hormone de croissance, du G-CSF et de l'Interféron mais il est à noter la présence du biosimilaire de l'Infliximab, commercialisé par Celltrion et qui a été accepté par l'EMA en juin 2013.

5. Les entreprises coréennes de biosimilaires

Il y a environ 25 compagnies qui développent des biosimilaires et/ou produits non innovants en Corée du Sud⁷². Cependant ce secteur du marché est dominé par cinq entreprises majeures, comprenant Dong-A Pharmaceuticals, Samsung Biologics, LG Life Science, Celltrion et Hanwha Chemical Company.

Pendant que des produits non innovants d'EPO, de G-CSF et plusieurs copies de produits biologiques sont disponibles sur le marché coréen (et exportés à l'étranger), le principal objectif de ces entreprises est de développer des biosimilaires d'Humira[®], Herceptin[®], Avastin[®], Rituxan[®], Remicade[®], Enbrel[®] et plusieurs autres anticorps monoclonaux. En 2012, le biosimilaire de Remicade[®] (infliximab) fabriqué par Celltrion appelé Remsima[®] a été approuvé sur le marché sud coréen. Il a également été accepté en Juin 2013 par l'EMA¹⁰⁷, en Europe donc.

Plusieurs associations entre des grands groupes occidentaux et des entreprises coréennes ont émergé :

- La collaboration entre Celltrion et Hospira, qui a permis le co-développement et la commercialisation de huit biosimilaires au Canada, en Australie, Nouvelle Zélande et Europe.
- Le partenariat entre Samsung et Pfizer pour analyser l'expression des gènes, qui a
 pour objectif de développer un traitement pour le cancer du foie. Samsung a aussi
 rejoint un projet avec Biogen Idec pour fabriquer et commercialiser des produits
 non innovants. Samsung possède 85% des parts du projet.

 Genexine a un accord de co-développement avec Green Cross et Boryung Pharmaceutical pour des traitements respectivement contre l'anémie et les neutropénies.

Comme évoqué plus haut, ces partenariats permettent d'assurer un partage des tâches et des compétences entre plusieurs acteurs pour obtenir un produit correspondant au mieux aux standards occidentaux et japonais.

Plusieurs anticorps monoclonaux sont en développement dans des entreprises coréennes, voici un tableau récapitulant les recherches en cours

Substance active (INN)	Biosimilaire	Développant	En partenariat avec	Indication*	Localisation	Statut
Herceptin	CT-P6	Celltrion	Hospira, Nippon Kayaku	Cancer du sein	Mondiale	Phase III complétée en Déc 2011
(trastuzumab) ¹⁰⁸	C1-10 Centrion			Cancer du sein	Corée du sud	Autorisé par la KFDA en janvier 2014
	Remsima Ce	Celltrion	Hospira, Nippon Kayaku	RA, AS, CD, PA, PS, & UC	Corée du sud	Commercialisé en Sept 2012
Remicade		Centrion			Global	Autorisé en UE en 2013
(Infliximab)	CS071	GS071 Schnell Biopharma	Nichi-Iko & Sanofi Aventis	RA	Corée du sud & Japon	Phase III plannifié en Déc 2012
	US0/1				Corée du sud	Stade préclinique en Déc 2012
		SAIT101 Samsung Bioepis	Biogen Idec	NHL	Corée du sud	Phase I débuté en Mars 2011
Rituxan/Mabthera (Rituximab)	SAIT101			RA	Global	Phase I/III arrêtée in Oct 2012
	AP052	Schnell Biopharma	Nichi-Iko	NHL	Corée du sud & Japon	Phase I plannifiée in Déc 2012
	MG1106	Green Cross	-	NHL	Corée du sud	Stade préclinique en Déc 2012

Tableau 16 Produits non innovants en développement en Corée du Sud 109,110

Substance active (INN)	Biosimilaire	Développant	En partenariat avec	Indication*	Localisation	Statut
Humira (Adalimumab)	unknown	Dong-A Pharma	Meiji Seika Pharma	RA	Corée du sud	Stade préclinique en Déc 2012
	LBAL	LG Life Sciences	-		Corée du sud	Stade préclinique en Déc 2012
	HD203	Hanwha Chemical	Merck***	RA	Corée du sud	Déposée à la KFDA en Sept 2012
Enbrel**	LBEC0101	LG Life Sciences	Mochida Pharma		Corée du sud	Phase I commencée en Nov 2012
(Etanercept)	DWP422	Daewoong	-		Corée du sud	Phase I plannifiée en Déc 2012
	CT-P5	Celltrion	-		Corée du sud	Stade préclinique en Déc 2012 (plus mentionné en 2014 sur le site de Celltrion)
ReoPro (Abciximab)	Clotinab**** Isu Abxis		Complément . au PCI	Corée du sud	Commercialisé en Déc 2006	
				Pays émergents	Commercialisé en 2007	

Tableau 17 (suite) Produits non innovants en développement en Corée du Sud 109,110

*RA =arthrite rhumatoide; AS = Spondylarthrite ankylosante; CD = maladie de Crohn; PA = Athrite psoriasique; PS = psoriasis;

UC = Ulcération colique; NHL = lymphome non-Hodgkin; PCI = intervention coronaire percutanée

**l'Etanercept est une protéine de fusion, non un Mab

***D'après Hanwha, Merck finissait l'accord pour le développement et le marketing de HD203 en décembre 2012

****Clotinab n'est pas considéré comme un biosimilaires d'après les recommandations de la KFDA, à cause de ses rares indications (des données d'équivalence ne sont pas disponibles) et il a été approuvé avant que les recommandations soient établies. Certaines sources considèrent le Clotinab comme le premier biosimilaire d'anticorps monoclonal, ce qui est faut au sens strict du terme car l'abciximab est un fragment d'anticorps et non un anticorps monoclonal complet.

Ce tableau permet de mettre en évidence les acteurs ou futurs acteurs majeurs des produits biologiques en Corée du Sud. Plusieurs partenariats ont été créés entre des compagnies coréennes et occidentales comme Hospira ou Merck, et avec des compagnies japonaises : Meiji Seika Pharma ou encore Nichi-Iko. Ces partenariats apparaîssent comme une tentative d'implantation à long terme sur les marchés à fort potentiels occidentaux et japonais puisqu'à travers eux, ils acquièrent une meilleure connaissance des exigences réglementaires et du marché visé.

La Corée du Sud est un pays qui risque d'être très actif sur l'échiquier des biosimilaires dans les années futures. Le gouvernement a mis tous les moyens en terme de réglementation, d'investissement, de développement des centres de recherche pour que la Corée devienne un leader mondial. Le fait que le premier anticorps monoclonal accepté en Europe, dont les exigences sont élevées, soit fabriqué en Corée du Sud est un signe de la qualité du travail fourni et des capacités du pays.

VIII. Discussion

Comme cela a été vu tout au long de ce travail, les biosimilaires sont un sujet très complexe. Les pays étudiés ici possèdent tous, hormis la Chine, un cadre réglementaire précis pour les biosimilaires car, comme cela a failli être le cas en Europe, en absence de réglementation, il est compliqué, voir impossible, de refuser un produit. Les marchés non protégés par une réglementation adaptée aux biosimilaires ne peuvent ainsi pas protéger leur marché intérieur.

Une partie majeure de ce travail a consisté à étudier les recommandations de chaque pays portant sur les biosimilaires et à étudier la situation économique, juridique et le système de santé local. Finalement quelle est la finalité d'un tel travail : pourquoi ne pas investiguer uniquement les pays occidentaux et mettre de coté ces pays dont les marchés commencent juste à être considérés comme prometteurs ? Cela serait occulter complétement la mondialisation qui règne sur les marchés pharmaceutiques. Tous ces pays sont imbriqués entre eux et avec le monde occidental. Interpol n'a-t-il pas retrouvé lors de l'opération PANGEA IV de lutte contre la contrefaçon des hormones de croissance destinées au milieu culturiste de l'Europe de l'Est provenant d'un fabriquant chinois connu¹¹¹ ?

Ce qui ressort de cette recherche, c'est la diversité des situations et l'adaptation des réglementations et des politiques gouvernementales selon les cas. Malgré tout, le socle des réglementations est le même pour tous les pays : il s'agit de comparer à travers des caractérisations physicochimiques et des essais cliniques le biosimilaire à son produit de référence. La sécurité du produit et son efficacité doivent être démontrés, il ne s'agit pas de la simple bioéquivalence à réaliser pour un générique.

L'Union Européenne est la première région à avoir travaillée sur le sujet suite à un concours de circonstances : la tombée dans le domaine publique de plusieurs brevets de produits biologiques, l'apparition d'évènements indésirables graves suite à un changement dans la formulation d'une érythropoïétine et la volonté de plusieurs sociétés de développer des génériques de produits biologiques. Un important travail de réflexion a mené à la publication de recommandations sur les biosimilaires pour diminuer au maximum les risques pour les patients. De lourdes études de comparabilité sont nécessaires pour que le produit soit considéré comme biosimilaire. Chaque impureté doit démontrer son absence de risque et les extrapolations d'indications sont limitées. La sécurité du patient est au centre du dispositif avec la nécessité de fournir un certain nombre d'études pour s'assurer de ce critère. La réglementation est donc maximale en Europe.

C'est l'EMA qui approuve les médicaments biologiques. Cependant chaque Etat est souverain concernant les règles de substitution, les politiques d'incitation et les prix des produits qui seront finalement les facteurs principaux du taux de pénétration des biosimilaires. La plupart des Etats européens n'autorisent pas la substitution des biosimilaires par un pharmacien. Mais dans la majorité des cas ces produits sont plutôt disponibles et administrés à l'hôpital, c'est donc d'abord dans ce milieu que toutes les questions se posent.

En France les avis sont très partagés et les débats nombreux. Les biosimilaires posent de multiples questions et les enjeux financiers sont énormes, ce qui entrainent des prises de position diverses et variées. La question primaire tient dans le switch des patients : prend – t- on un risque lorsque l'on « passe » un patient d'un produit princeps à un biosimilaire ou d'un biosimilaire vers un autre ? Ce qui signifiera que les seuls patients susceptibles de recevoir des biosimilaires seraient les nouveaux patients vierges de traitement. Avec le recul, une meilleure connaissance de ces produits et des données de pharmacovigilance

permettront une amélioration des pratiques, mais pour l'instant la situation doit être améliorée.

La situation semble encore plus embrouillée **aux Etats Unis**. Aucune réglementation officielle n'a été publiée, le brouillon des recommandations diffère légèrement des exigences de l'EMA avec l'introduction de l'interchangeabilité par exemple. L'interchangeabilité est un concept intéressant mais audacieux. Pour mémoire, il s'agit de réaliser des études supplémentaires pour démontrer qu'il n'y a pas plus de risques à changer un patient du produit de référence, innovant, au biosimilaire qu'à lui injecter le même produit de référence issu de deux lots de production différente. Cela permettrait au pharmacien de pouvoir substituer le produit sans avoir à demander l'avis du prescripteur et la FDA récompense les industriels réalisant ces études supplémentaires en leur octroyant une période d'exclusivité d'une durée variable. Des différences de formulation et de structures mineures sont autorisées également, dès l'instant que la biosimilarité est démontrée. Et enfin l'emballage doit porter la mention biosimilaire. Seul deux demandes pour des biosimilaires ont été déposées aux USA⁵⁴, l'Omnitrope et le Remsima, les deux étant des produits déjà acceptés en Europe.

L'Inde est un pays complexe, où les inégalités sont importantes. Une très large part de la population n'est couverte par aucun système publique ou privé d'assurance maladie. Des recommandations pour les produits non innovants ont été publiées mais de nombreux produits étaient déjà sur le marché avant leur publication. Il est possible de s'interroger sur leur degré de qualité et sur leur réelle similarité avec le produit de référence. Il faut malgré tout noter que l'Inde s'engage très loin avec ses recommandations, en exigeant la rédaction de plans de gestion de risque et surtout en exigeant la rédaction de PSUR tous les six mois, ce qui place la pharmacovigilance au cœur du système. Dans quelle mesure ce texte est-il respecté et les remontées de pharmacovigilance sont-elles efficaces ?

L'Inde est aussi le pays qui présente le plus de produits non innovants sur son marché (en excluant la Chine, pour qui nous manquons d'informations) et une diversité importante de produits puisqu'il y a bien plus que les simples interférons, somatropine et filgrastim. Cela peut en partie s'expliquer par la place mondiale de l'Inde en tant que fabriquants de produits pharmaceutiques, traditionnellement chimiques, mais qui signifie des infrastructures et une connaissance de la fabrication pharmaceutique. La deuxième raison de cette diversité trouve sans doute sa source dans la législation très souple autour des

brevets (pour ne pas parler d'abscence de législation) ce qui signifie que depuis de longues années les fabricants locaux reproduisent les produits biologiques innovants.

Le **Brésil** est lui aussi un cas à part. Son système de santé offre une bonne prise en charge de sa population mais avec le développement des traitements biologiques, les coûts ont fortement augmenté, à tel point que les médicaments biologiques, qui sont utilisés pour traiter un nombre faible de patients, représentent une part majoritaire des dépenses imputées aux médicaments. Le gouvernement brésilien, pour faire face, a donc décidé d'encourager le développement de biosimilaires locaux. Des recommandations basées sur les textes de l'EMA et l'OMS¹¹ ont été publiées pour encadrer le marché. Ne sont présentés en détail dans ces textes que les interférons et les héparines. Le marché brésilien ne comporte que des produits non innovants dits de « première génération » avec des interférons non pégylés, pas d'anticorps monoclonal. Les produits innovants sont très implantés sur le marché brésilien, donc le taux de pénétration des biosimilaires est faible, les prescripteurs ne font pas confiance aux produits locaux, car ils ne sont pas formés sur les produits non innovants. Le gouvernement brésilien a donc deux axes de progression : développer les capacités de production locales en s'aventurant sur le terrain des produits biologiques plus complexes que sont les interférons pégylés ou les anticorps monoclonaux et rassurer les prescripteurs sur la sécurité des produits non innovants.

La Chine est un pays où il est compliqué d'avoir des informations. La problématique du pays rejoint quelque peu le Brésil puisqu'une couverture de santé pour toute la population était un objectif du gouvernement. Cependant le secteur des biotechnologies est très dynamique en Chine, avec des investissements ciblés en termes d'infrastructures, de formation... qui permettent d'observer un fort développement des produits non innovants. Un bémol est malgré tout à souligner : c'est le manque criant de recommandations. Les produits non innovants doivent passer par la voie des produits innovants pour être acceptés, avec des délais importants et un processus peu transparent d'acceptation, puisque les entreprises étrangères passent par des entreprises locales pour pouvoir être autorisées sur le marché. D'ailleurs il n'est pas sûr que tous les 361 produits biologiques soient passés par la voie des produits innovants dont le processus d'acceptation peut durer jusqu'à 5 ans.

La **Corée du Sud** est un pays très intéressant dont les problématiques sont celles des pays développés. Connu pour son rayonnement mondial dans le domaine de l'électronique, la

volonté du gouvernement est de rayonner de la même façon dans le domaine des biosimilaires. Tous les moyens sont mis en œuvre pour atteindre cet objectif : de lourds investissements financiers de l'Etat dans des structures adaptées mais également dans des universités et centres de recherche. La publication de recommandations a été, là aussi, stratégique. Elever les exigences au même niveau que l'Union Européenne leur a permis de tirer les entreprises vers le haut, avec succès puisque Celltrion a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA pour un anticorps monoclonal.

Il a été impossible de trouver des informations sur la substitution des biosimilaires en Corée du Sud. A noter également, aucune mention de la pharmacovigilance n'est faite dans les recommandations, ce qui n'est pas le cas de l'Inde par exemple.

Les pays investigués possèdent donc des réglementations (en excluant la Chine) sur les biosimilaires, et finalement les différences majeures entre tous les pays portent sur l'existence de textes réglementaires spécifiques à un produit donné, les conditions requises pour accepter le produit de référence, le choix de l'autorisation de la substitution ou non et la notion d'interchageabilité. Tous ces critères vont avoir un impact sur la pénétration des biosimilaires ou des produits non innovants sur les marchés pharmaceutiques. Empêcher la substitution des biosimilaires est un frein important au développement rapide des biosimilaires. De même que l'autorisation de l'extrapolation des indications permet de réduire les couts de développement des dossiers et d'exiger un coût plus faible de ces produits, donc de faciliter leur développement.

Voici un tableau récapitulatif des différentes recommandations :

	Corée du sud	Etats Unis	Europe	Brésil	Inde
Recommandations détaillées par produit	Non	Non	Oui	Oui partiellement (Héparine, Alpha interféron)	Non
Etudes comparatives	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Produit de référence	Autorisé dans le pays ou dans un pays possédant un cadre réglementaire acceptable	Autorisé dans le pays	Autorisé dans l'Union Européenne	Autorisé dans le pays avec un dossier complet	Autorisé dans le pays comme produit innovant ou dans un pays possédant un cadre réglementaire acceptable
Chimie, fabrication et contrôle	Détaillé	Détaillé	Détaillé	Détaillé, même cellule hôte que le produit de référence, les impuretés sont identifiées, quantifiées et comparées au produit de référence innovant, leurs impacts en termes d'immunogénicité sont à étudier.	Détaillé, 3 lots à produire, référence aux ICH
Etudes de stabilité	Temps réel, accélérées et comparatives	Temps réel, accélérées et comparatives	Accélérées	Temps réel, accélérées et sous stress	Non détaillées, référence à aux recommandations ICH
Tests précliniques de toxicité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 18 Récapitulatif des recommandations sur les biosimilaires

	Corée du sud	Etats Unis	Europe	Brésil	Inde
Essais cliniques	Démontrer l'équivalence et la non infériorité	Démontrer l'équivalence et la non infériorité	Démontrer l'équivalence et la non infériorité	Démontrer l'équivalence et la non infériorité	Démontrer l'équivalence et la non infériorité
Etudes de pharmacodynamie et de pharmacocinétique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Etudes d'immunogénicité	Oui	Oui	Oui	Oui, comparatives	Oui
Pharmacovigilance	Non mentionnée	Oui	Oui	Oui	Oui, PSUR tous les 6 mois
Interchangeabilité	Non mentionnée	Interchangeable = les risques en termes de sécurité en cas d'alternance ou de substitution ne sont pas plus importants que le risque d'utiliser le produit de référence seul. Le pharmacien peut substituer	Non mentionnée	Non mentionnée	Non mentionnée
Substitution	Information non trouvée	Oui si justifié et inclut dans le Violet book	Dépend des pays	En consultation publique	Peu réglementé
Extrapolation des indications	Acceptable si le mécanisme d'action et/ou si les récepteurs impliqués dans l'extrapolation des indications sont les même que ceux investigués durant les essais cliniques	Acceptable si justifié	Acceptable si le mécanisme d'action et/ou si les récepteurs impliqués dans l'extrapolation des indications sont les même que ceux investigués durant les essais cliniques	Acceptable si le mécanisme d'action est le même	Acceptable si le mécanisme d'action et/ou si les récepteurs impliqués dans l'extrapolation des indications sont les même que ceux investigués durant les essais cliniques

Tableau 19 (suite) Récapitulatif des recommandations sur les biosimilaires

L'un des problèmes majeurs reste celui de la qualité des experts capables d'évaluer les dossiers soumis. Il a été vu plus haut que certains produits non acceptés en Europe sont présents sur d'autres marchés, comme l'a été l'insuline Marvel en Inde ou le nimotuzumab qui est un produit innovant mais pour lequel l'EMA avait des doutes concernant sa qualité. Il est retrouvé encore aujourd'hui sur le marché brésilien (entre autres).

Au regard de la diversité des produits et du risque d'immunogénicité élevé, une solution serait d'améliorer la banque de données de pharmacovigilance mondiale, VigiBase¹¹², gérée par l'OMS. Plus de pays doivent adhérer à ce système (ils sont 80 actuellement) mais le problème majeur est situé au niveau des remontées de pharmacovigilance, comment s'assurer que tous les signaux sont proprement retransmis ?

Ce système sécurisant pourrait permettre de monitorer au mieux l'efficacité et la sécurité de ces biosimilaires et donc augmenter l'adhérence du patient à son traitement.

Le risque de réaction immunitaire est un des freins au développement des biosimilaires puisque les prescripteurs préfèrent utiliser un produit bien établi, dont les risques sont connus par rapport à un biosimilaire bien plus récent et moins investigué. Ebbers¹¹³ a réalisé une revue des données de sécurité obtenues lors du changement de spécialité d'un patient dans une même classe ou entre différents biosimilaires. Les résultats sont positifs avec pour conclusion l'absence de dangerosité lors de la substitution pour les patients. Mais se pose le problème de l'interprétation des résultats puisque finalement à quelle molécule sont attribués les effets retard ? Il convient de rester critique sur le sujet et vigilant mais sans céder à l'excès de prudence en multipliant les prérequis.

La dernière piste d'amélioration envisageable pour les biosimilaires, d'après Schelleken¹¹⁴ est l'investissement du corps médical lors des consultations de l'EMA pour la rédaction des recommandations sur les biosimilaires. Tout le monde est invité à donner son opinion lors de ces consultations publiques mais les avis pour les biosimilaires ont été donnés essentiellement par les industriels fabricants et des académiques. Le corps médical s'est tenu à l'écart, particulièrement pour le texte sur les érythropoïétines et ensuite émet des doutes sur la sécurité des produits acceptés en suivant ces exigences. Les remettre au coeur du processus de régulation et entendre leurs préoccupations et les exigences serait un moyen d'augmenter la pénétration des biosimilaires en Europe.

Conclusion

Les produits qualifiés de biosimilaires sont un sujet complexe, à la fois techniquement, avec des exigences réglementaires plus compliquées à appréhender que pour un générique et, culturellement, avec d'importants leviers s'opposant au développement de ces produits. Depuis de nombreuses années le marché pharmaceutique fourmille de génériques, c'est à dire d'un produit possédant la même structure chimique que le produit princeps, la même indication et dont la bioéquivalence a été démontrée. Les produits biologiques obtenus par fermentation sont des produits apparus plus tardivement sur le marché. Obtenir la copie identique d'un produit biologique est illusoire, d'où l'introduction du terme biosimilaire. Cependant, ce terme ne s'applique qu'aux produits autorisés par l'EMA, toutes les autres copies étant qualifiées de produits non innovants. L'AMM de ces produits repose sur le principe de comparabilité des données physico-chimiques mais également d'efficacité et de sécurité. La sécurité des patients est au cœur de la réglementation avec de lourdes investigations sur l'immunogénicité exigées dans toutes les réglementations sur les biosimilaires en pré et post AMM.

L'interchangeabilité est une spécificité des produits qualifiés de biosimilaires. Quelles sont les études nécessaires pour admettre qu'un produit qualifié de biosimilaire soit interchangeable avec un produit biologique ou un autre produit qualifié de biosimilaire? Ce concept, introduit par la FDA, peut être considéré comme une clé d'entrée pour les produits qualifiés de biosimilaires ou un frein. L'avenir apportera une réponse à cette réflexion. En Europe, la prescription et la dispensation sont considérées comme des outils majeurs pour favoriser la pénétration des produits de santé sur le marché pharmaceutique; cette considération s'applique donc aux produits qualifiés de biosimilaires. L'exemple français de la loi de financement de la sécurité nationale de 2014 (LFSS), qui autorise un pharmacien à substituer un produit biologique par un produit qualifié de biosimilaire chez un patient naif, est une avancée intéressante. Une meilleure connaissance de ces produits, à travers le recul acquis par l'expérience, facilitera leur prescription.

Sur les marchés des pays émergents, les enjeux sont différents, même si la problématique doit rester la même, à savoir la sécurité de l'utilisateur final qu'est le patient. Les décisions gouvernementales dépendent souvent du contexte socio-économique du pays, comme la Corée du Sud, par exemple, qui n'a pas les mêmes problématiques que le Brésil.

Pour mieux comprendre chaque pays, il faut le saisir dans sa globalité en cernant au mieux son niveau économique, le niveau de protection sociale proposé aux habitants, l'histoire technologique et le tissu d'entreprises pharmaceutiques existantes. Ce n'est qu'à travers tous ces critères que le «tableau» sera cerné dans son ensemble. L'analyse de ces

différentes situations nous a amenée à constater que tous les pays ne possèdent pas des

guidelines relatives aux produits qualifiés de biosimilaires.

Le défi des produits qualifiés de biosimilaires est d'arriver à atteindre une qualité satisfaisante, c'est à dire assurant une sécurité optimale pour tous les patients, tout en maintenant des coûts de production plus faibles que les produits princeps. La mise en place de guidelines internationales, fixant les prérequis minimaux pour assurer la sécurité des patients, permettrait de couvrir les pays sans guidelines et d'améliorer certains textes déjà

existants.

La diminution des coûts de production, dans les pays occidentaux, passera par une augmentation du nombre de fabricants et certains aménagements de la réglementation. L'EMA a proposé récemment de faire évoluer sa réglementation en allégeant les essais cliniques, le principe de similarité et l'extension des indications.

La réglementation des produits qualifiés de biosimilaires doit prendre un tournant majeur dont les conséquences auront des répercussions sur les marchés pharmaceutiques durant de nombreuses années.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Grenoble, le 18/11/2014

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

Bibliographie

- 1. European Medicines Agency. Questions et réponses relatives aux médicaments biosimilaires (médicaments biologiques similaires). 2012:1–2.
- 2. Schelleken H, Su K. How similar do "biosimilars" need to be? *Nature biotechnology*. 2004;22:1357–1359.
- 3. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AHH, et al. Quality of Original and Biosimilar Epoetin Products. *Pharm Res.* 2010;28(2):386–393. doi:10.1007/s11095-010-0288-2.
- 4. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars—why terminology matters. *Nature Publishing Group*. 2011;29(8):690–693. doi:10.1038/nbt.1936.
- 5. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111–5117. doi:10.1182/blood-2012-04-425744.
- 6. Declerck PJ, Darendeliler F, Góth M, et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1219–1229. doi:10.1185/03007991003719642.
- 7. Bouchet J-L, Brunet P, Canaud B, et al. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'érythropoïétine (EPO). Propositions de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse et de la Société de néphrologie pédiatrique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009;5(1):61–66. doi:10.1016/j.nephro.2008.10.006.
- 8. Singh SK, Cousens LP, Alvarez D, Mahajan PB. Determinants of immunogenic response to protein therapeutics. *Biologicals*. 2012;40(5):364–368. doi:10.1016/j.biologicals.2012.06.001.
- 9. Schellekens H. Biosimilar therapeutics--what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2(Supplement 1):i27–i36. doi:10.1093/ndtplus/sfn177.
- 10. Moran N. Biotech innovators jump on biosimilars bandwagon. *Nature Publishing Group*. 2012;30(4):297–299. doi:10.1038/nbt0412-297a.
- 11. GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs). 2010:1–34.

- 13. European Medicnes Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of. 2013:1–10. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline /2012/12/WC500136392.pdf. Accessed September 2014
- 14. Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The Immunogenicity of Polyethylene Glycol: Facts and Fiction. *Pharm Res.* 2013;30(7):1729–1734. doi:10.1007/s11095-013-1067-7.
- 15. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016. *imshealthcom*. Available at: http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%2 0Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20M eds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf. Accessed November 20, 2013.
- 16. Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed? 2013:1–4.
- 17. Politiques et données sur la santé OCDE. *oecdorg*. 2013. Accessed October 2014
- 18. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars Global issues, national solutions. *Biologicals*. 2011;39(5):252–255. doi:10.1016/j.biologicals.2011.09.005.
- 19. Chow S-C, Wang J, Endrenyi L, Lachenbruch PA. Scientific considerations for assessing biosimilar products. Chow S-C, ed. *Statist Med.* 2012;32(3):370–381. doi:10.1002/sim.5571.
- 20. Data Submission Considerations: Why Biotherapeutics Are Different? 2012:1–48.
- 21. Vijayalakshmi R, Sabitha K, Arvind K. How dissimilarly similar are biosimilars? *International research journal of pharmacy*. 2012:12–16.
- 22. Wang J, Chow S-C. On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products. *Pharmaceuticals*. 2012;5(12):353–368. doi:10.3390/ph5040353.
- 23. Schellekens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nature biotechnology*. 2006;24(6):613–614. doi:10.1038/nbt0606-613.
- 24. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nature Publishing Group*. 2012;30(12):1186–1190. doi:10.1038/nbt.2438.
- 25. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6
 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for
 Human Use. 2001.
- 26. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2006:1–8.

- 27. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of biosimilars of insulin. 2012:1–10.
- 28. European Medicines Agency. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*. 2005.
- 29. Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins. 2010.
- 30. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for Insulin Human Rapid Marvel. 2008:1–24.
- 31. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The Emergence of Biosimilar Insulin Preparations—A Cause for Concern? *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012;14(11):989–996. doi:10.1089/dia.2012.0105.
- 32. EMEA. QUESTIONS AND ANSWERS ON RECOMMENDATION FOR REFUSAL OF MARKETING APPLICATION for ALPHEON. 2006:1–2.
- 33. Camus. Rapport 2012 sur les médicaments génériques. 2012:1–167.
- 34. Sarah R, Antonio I. Shaping the biosimilars opportunity. *IMS Health*. 2012:1–12.
- 35. Building a wall against biosimilars. *Nature Publishing Group*. 2013;31(4):264–264. doi:10.1038/nbt.2550.
- 36. Luc H. Freins et leviers à l'adoption des médicamentsbiosimilaires en belgique SYNTHÈSE. 2013:1–36.
- 37. Holtz N. The follow-on biologics market: Enter at your own risk. 2011:1–18.
- 38. Farfan-Portet M-I, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health Econ*. 2013;15(3):223–228. doi:10.1007/s10198-013-0538-4.
- 39. Grabowski HG, Ridley DB, Schulman KA. Entry and competition in generic biologics. *Managerial and Decision Economics*. 2007;28(4-5):439–451.
- 40. Center for Drug Evaluation, Research. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers Generic Enoxaparin Questions and Answers. *fdagov*.
- 41. Kaffenberger BH, Bekaii-Saab T. Recurrent Life-Threatening Deep Tissue Hematomas After Switching to Generic Enoxaparin: A Report and Perspective on the Approval Process for Biological Compounds. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(1):104–106. doi:10.1177/1076029611416641.

- 42. Minghetti P, Cilurzo F, Franzé S, Musazzi UM, Itri M. Low molecular weight heparins copies: are they considered to be generics or biosimilars? *Drug Discovery Today*. 2013;18(5-6):305–311. doi:10.1016/j.drudis.2012.11.002.
- 43. Drouet L. Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? *Targ Oncol*. 2012;7(S1):35–42. doi:10.1007/s11523-011-0194-5.
- 44. Fareed J, Hoppensteadt D, Schultz C, Ma Q, Kujawski F, Messmore H. Biochemical and Pharmacologic Heterogeneity in Low Molecular WeightHeparins. Impact on the Therapeutic Profile. *Current Pharmaceutical Design*. 2004;10:983–999.
- 45. Ofosu FA. The United States Food and Drugs Administration Approves a Generic Enoxaparin. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(1):5–8. doi:10.1177/1076029610389028.
- 46. Jeske W, Litinas E, Khan H, Hoppensteadt D, Fareed J. A Comparison of the Pharmacodynamic Behavior of Branded and Biosimilar Enoxaparin in Primates. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(3):294–298. doi:10.1177/1076029611432138.
- 47. Ofosu FA. A review of the two major regulatory pathways for non-proprietary low-molecular-weight heparins. *Thromb Haemost*. 2012;107(2):201–214. doi:10.1160/TH11-06-0409.
- 48. GRAY E, MULLOY B. Biosimilar low molecular weight heparin products. *J Thromb Haemost*. 2009;7(7):1218–1221. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03461.x.
- 49. Gomes M, Ramacciotti E, Hoppensteadt D, et al. An Open Label, Non-randomized, Prospective Clinical Trial Evaluating the Immunogenicity of Branded Enoxaparin Versus Biosimilars in Healthy Volunteers. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(1):66–69. doi:10.1177/1076029610393332.
- 50. Health Insurance Coverage of the Total Population | The Henry J. Kaiser Family Foundation. *kfforg*. Available at: http://kff.org/other/state-indicator/total-population/#table. Accessed October 19, 2014.
- 51. Chua K-P. Overview of the U.S. Health Care System. 2006.
- 52. Bourgoin AF, Nuskey B. White paper: an outlook on U.S. biosimilar competition. *Drugs Today*. 2013;49(6):399–410. doi:10.1358/dot.2013.49.6.2012938.
- 53. Another nail in the biosimilar coffin? *Nature Publishing Group*. 2012;30(3):198–198. doi:10.1038/nbt.2169.

- 54. FDA accepts biosimilar filgrastim application / News / Biosimilars / Home GaBI online Generics and Biosimilars Initiative. *gabionlinenet*. Available at: http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/FDA-accepts-biosimilar-filgrastim-application. Accessed October 19, 2014.
- 55. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Behrman R. Developing the nation's biosimilars program. *The New England Journal of Medicine*. 2011:385–388.
- 56. Government US. Patient Protection and Affordable Care Act. 2010:1–906.
- 57. Gorman SP, Pishko A, Iwanicki J, Stone-Hulslander J. Review of Intellectual Property Law 2012-2013 Biosimilars Act: The United States' Entry into Regulating Biosimilars and Its Implications, The. Marshall J, ed. heinonlineorg. Available at: http://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/johnmars12&div=15&id=&page=. Accessed October 19, 2014.
- 58. Holloway C, Mueller-Berghaus J, Lima BS, et al. Scientific considerations for complex drugs in light of established and emerging regulatory guidance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1276(1):26–36. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06811.x.
- 59. Pollack A. Biotech Firms, Billions at Risk, Lobby States to Limit Generics NYTimes.com. *The New York Times*. January 23, 2013.
- 60. FDA Readies New Guidance and User Fee Program for Biosimilars. 2013:1–2.
- 61. Ebbers HC, Chamberlain P. Interchangeability. An insurmountable fifth hurdle? *GaBI Journal*. 2014;3(2):88–93. doi:10.5639/gabij.2014.0302.022.
- 62. Endrenyi L, Chang C, Chow S-C, Tothfalusi L. On the interchangeability of biologic drug products. Chow S-C, ed. *Statist Med.* 2012;32(3):434–441. doi:10.1002/sim.5569.
- 63. Inde. *tresoreconomiegouvfr*. Available at: http://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/inde. Accessed October 19, 2014.
- 64. Muranyi-Scheutz A. India's Healthcare System. 2013:1–48.
- 65. Gabble R, Kohler JC. "To patent or not to patent? the case of Novartis' cancer drug Glivec in India". *Globalization and Health*. 2014;10(3):1–6.
- Jayaraman K. India flouts patent for blockbuster biologic. *Nature Publishing Group*. 2013;31(1):9–9. doi:10.1038/nbt0113-9.
- 67. Malhotra H. Biosimilars and non-innovator biotherapeutics in India: An overview of the current situation. *Biologicals*. 2011;39(5):321–324. doi:10.1016/j.biologicals.2011.06.018.
- 68. India DOPMOCFGO. Leadership in affordable therapeutic products: a biopharma strategy for India 2020. 2010:1–50.

- 69. Emerging trend in biosimilars in India Deloitte. 2011:1–19.
- 70. Analytics B. An Introduction to the Indian Pharmaceutical Industry. 2007:1–39.
- 71. Jayaraman K. India's Cipla sets sights on Avastin, Herceptin and EnbrelIN brief. *Nature Publishing Group*. 2010;28(9):883–884. doi:10.1038/nbt0910-883a.
- 72. Cliff M. Biosimilars In Emerging Markets Life Science Leader. Leader LS, ed. *lifescienceleadercom*. 2013. Available at: http://www.lifescienceleader.com/magazine/current-issue-3/item/4545-biosimilars-in-emerging-markets. Accessed November 26, 2013.
- 73. Guidelines on similar biotechnologics in India. 2012:1–52.
- 74. Babu PVC. An Indian manufacturer's perspective for harmonization of guidelines for similar biotherapeutic products. *Biologicals*. 2011;39(5):300–303. doi:10.1016/j.biologicals.2011.06.022.
- 75. Indian guidelines for "similar biologics" / Guidelines / Home GaBI online Generics and Biosimilars Initiative. *gabionlinenet*. Available at: http://gabionline.net/Guidelines/Indian-guidelines-for-similar-biologics?utm_source=GONL3&utm_campaign=8f717068a7-GONL+V13K29-3&utm_medium=email&utm_term=0_735577ae74-8f717068a7-87107469. Accessed November 29, 2013.
- 76. World health organization. Health System Financing Profile by country: Brazil. 2013:1–3.
- 77. In Brazil, health care is a right. 2013:1–3.
- 78. Basso AMM, de Sá and Patrícia B Pelegrini MFG. Biopharmaceutical and Biosimilar Products in Brazil: From Political To Biotechnological Overview. *J Bioequiv Availab*. 2013;05(01):1–7. doi:10.4172/jbb.1000135.
- 79. Blatt CR, Bernardo NLMDC, Rosa JA, et al. An Estimate of the Cost of Hepatitis C Treatment for the Brazilian Health System. *Value in Health Regional Issues*. 2012;1(2):129–135. doi:10.1016/j.vhri.2012.10.001.
- 80. Merck Serono to transfer technology for six similar biotherapeutic products to Brazil / News / Biosimilars / Home GaBI online Generics and Biosimilars Initiative. *gabionlinenet*. Available at: http://gabionline.net/Biosimilars/News/Merck-Serono-to-transfer-technology-for-six-similar-biotherapeutic-products-to-Brazil?utm_source=GONL3&utm_campaign=8f717068a7-GONL+V13K29-3&utm_medium=email&utm_term=0_735577ae74-8f717068a7-87107469. Accessed November 29, 2013.
- 81. Castanheira LG, Barbano DBA, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*. 2011;39(5):308–311. doi:10.1016/j.biologicals.2011.06.021.

- 82. Azevedo VF. Biosimilars require scientifically reliable comparative clinical data. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):129–131.
- 83. Brazil to designate medicamentos similares as interchangeable / Policies & Legislation / Home GaBI online Generics and Biosimilars Initiative. *gabionlinenet*. Available at: http://gabionline.net/Policies-Legislation/Brazil-to-designate-medicamentos-similares-as-interchangeable. Accessed October 19, 2014.
- 84. Consulta de Produtos. www7anvisagovbr. Available at: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento. asp. Accessed October 21, 2014.
- 85. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *mabs*. 2011;3(2):209–217. doi:10.4161/mabs.3.2.15005.
- 86. Press release: Oncoscience AG withdraws its application for Theraloc (nimotuzumab). *emaeuropaeu*. 2008. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014724.pdf. Accessed November 1, 2014.
- 87. Li Y-R, Tian L-J. Biosimilars: current status and countermeasures. *Asian Journal of Social Pharmacy*. 2014;9:60–63.
- 88. Tang S, Brixi H, Bekedam H. Advancing universal coverage of healthcare in China: translating political will into policy and practice. *Int J Health Plann Mgmt*. 2013:n/a–n/a. doi:10.1002/hpm.2207.
- 89. Ljungwall C. China's Healthcare System. 2013:1–40.
- 90. Greenwood J. Biotech in China. *Biosimilars: Asian Markets*. 2013:1–2.
- 91. Tan Q, Guo Q, Fang C, et al. Characterization and comparison of commercially available TNF receptor 2-Fc fusion protein products. *mabs*. 2012;4(6):761–774. doi:10.4161/mabs.22276.
- 92. Liang C, Wang J. China's perspective on similar biotherapeutic products. *Biologicals*. 2011;39(5):312–316. doi:10.1016/j.biologicals.2011.06.020.
- 93. World health organization. Health System Financing Profile by country: Republic of Korea. 2013:1–3.
- 94. Corée du sud. *tresoreconomiegouvfr*. Available at: http://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/coree-du-sud. Accessed October 19, 2014.
- 95. Joo SY. The South Korean Health care System. community IM, ed. *medorjp*. 2009;52:206–209. Available at: https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009_03/206_209.pdf. Accessed September 16, 2014.

- 96. Jeong H-S. Korea's National Health Insurance--lessons from the past three decades. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(1):136–144. doi:10.1377/hlthaff.2008.0816.
- 97. Bae CC, Kim SY, Lee JY, Lee SY. Republic of Korea. *Health Systems in Transition*. 11:1–184. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/101476/E93762.pdf. Accessed September 16, 2014.
- 98. KFDA. Bio-vision 2016. *bioinorkr*. Available at: http://www.bioin.or.kr/images/en/main/biovision2016_prbook.pdf. Accessed November 19, 2013.
- 99. Baik M. Report South KoreaBio Technology Industry in Korea. OSEC, ed. 2011:1–12.
- 100. AG P, ed. South Korean Biosimilars On the verge of establishing their global presence. *Rapport financier*. 2012:1–5.
- 101. Osong biomedical innovation foundation. *kbiokr*. Available at: http://www.kbio.kr/eng/main.do. Accessed November 26, 2013.
- 102. Invest Daegu KOREA. *investkoreaorg*. Available at: http://www.investkorea.org/ikwork/reg/eng/co/index.jsp?l_unit=90202&m_unit=90311&code=145020105. Accessed November 26, 2013.
- 103. South Korea lucrative for foreign firms BioSpectrum Asia. biospectrumasiacom. Available at: http://www.biospectrumasia.com/biospectrum/analysis/1470/south-korea-lucrative-foreign-firms/page/2#.UpRp8mTuJZl. Accessed November 26, 2013.
- Suh SK, Park Y. Regulatory guideline for biosimilar products in Korea. *Biologicals*. 2011;39(5):336–338. doi:10.1016/j.biologicals.2011.06.008.
- 105. South Korean guidelines for biosimilars / Guidelines / Home GaBI online Generics and Biosimilars Initiative. *gabionlinenet*. Available at: http://www.gabionline.net/Guidelines/South-Korean-guidelines-for-biosimilars/(highlight)/south% 20korean% 20guidelines% 20for% 20biosimilars. Accessed November 26, 2013.
- 106. KFDA. Evaluation Guidelines for Biosimilars. 2009:1–19.
- 107. Magdalena B. Inflectra acceptation EMA (infliximab). 2013:1–3.
- 108. Celltrion Company, ed. Celltrion's Herzuma (trastuzumab) receives Korea MFDS Approval. *celltrioncom*. 2014. Available at: http://www.celltrion.com/en/company/notice_view.asp?idx=425&code=enne ws&intNowPage=1&menu_num=&align_year=all. Accessed January 18, 2014.

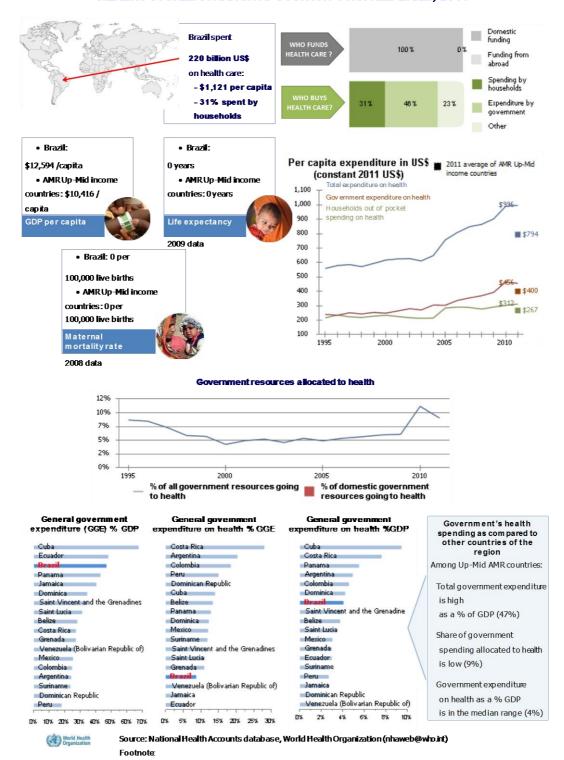
- 109. ISU ABXIS. *abxiscom*. Available at: http://www.abxis.com/eng/products/products_Frm.asp?cmd=care. Accessed January 8, 2014.
- 110. Lim JH, Kubavat H. An eye towards the biobetter in South Korea. *PMLive*. 2013.
- 111. IRACM. CONTREFAÇON DE MEDICAMENTS ET ORGANISATIONS CRIMINELLES. 2013:1–127.
- 112. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal*. 2007;42:409–419.
- 113. Ebbers H, Michael M, Schellekens H. The safety of switching beteween therapeutic proteins. *Expert opinion biology therapeutic*. 2012;12(11):1473–1485.
- 114. Ebbers HC, Pieters T, Leufkens HG, Schellekens H. Effective pharmaceutical regulation needs alignment with doctors. *Drug Discovery Today*. 2012;17(3-4):100–103. doi:10.1016/j.drudis.2011.09.018.

Annexes

Qualité	
Biosimilarité	Pauvreté des données sur le développement général, la fabrication et les contrôles
	sur le produit et le produit de référence
	Incertitude sur le fait que le produit de référence était valide ou non (c'est-à-dire
	accepté par l'EMA)
	La biosimilarité n'a pas été démontrée pour les aspects qualitatifs et la formulation,
	pas de spécifications et ni de stabilités
	Le dossier sur le principe actif était incomplet, pas de mention de la taille des lots ni
	aucune donnée
	La fermentation, purification et modification du process n'étaient pas détaillées et
	certaines informations étaient incomplètes sur le procédé de fabrication
	Insuffisance d'informations sur les impuretés : aucune mention sur la présence ou
Principe Actif	non d'impuretés, ni de méthodes pour les détecter
	Impossible de conclure sur la comparabilité des deux substances actives
	Pas de référence précise à la Pharmacopée Européenne ou Américaine, aucune
	information sur les tests utilisés pour la libération de la substance active n'a été
	fournie. Pas de description complète et de rapport de validation des tests majeurs
	permettant la libération des lots de substance active.
	Problème dans les étapes de fabrication et la taille des lots proposés
	Pas de validation du nettoyage fiable permettant d'assurer la réparation des
	différents produits
Produit fini	Source, numéro de lot, site et procédé de fabrication du principe actif absent,
FIOGUIT IIII	comme les détails sur les lots utilisés dans les études cliniques et pré cliniques
	Etudes de stabilité inadéquates
	Pas d'information (ni présent sur les RCP du produit ni sur l'emballage) sur le
	dispositif utilisé pour injecter les cartouches, pas de test approprié sur ce DM
Pré-clinique	La comparabilité n'est pas justifiée
Clinique	Les comparaisons de pharmacocinétique ne sont pas appropriées
	L'étude de pharmacodynamie a échoué à démontrer l'équivalence
	Les données de sécurité et d'efficacité, qui n'ont pas pu être utilisée pour compenser
	le défaut de similarité de la pharmacodynamie, montre une tendance importante en
	faveur du produit de référence
	L'immunogénicité n'a pas été étudiée convenablement
	<u> </u>

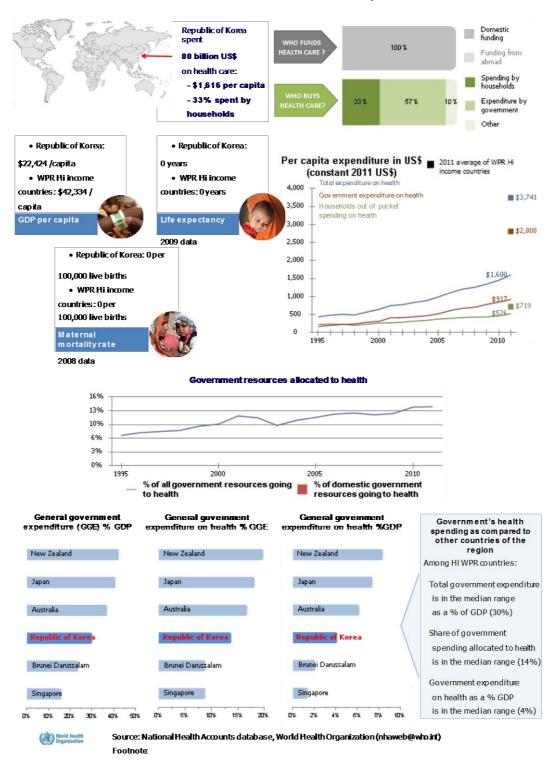
Annexe 1 Arguments du refus de l'AMM des Insulines Marvel

HEALTH SYSTEM FINANCING COUNTRY PROFILE: Brazil, 2011



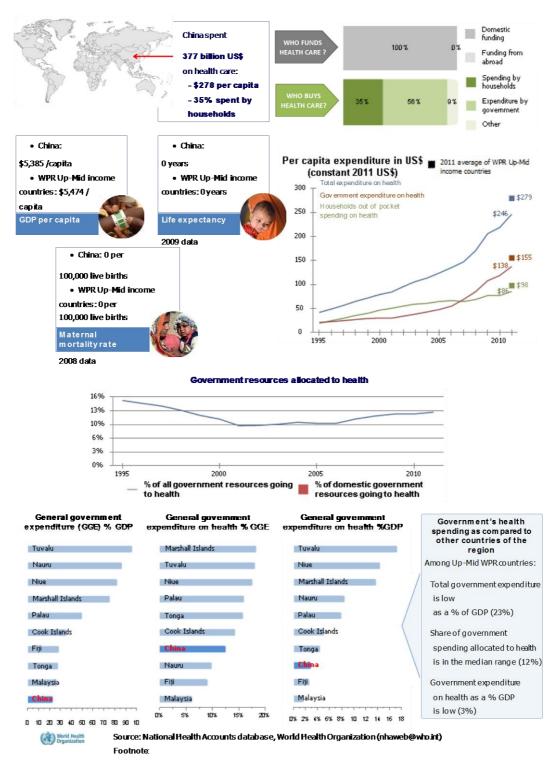
Annexe 2 Le système de santé du Brésil, issu du site de l'OMS

HEALTH SYSTEM FI NANCING COUNTRY PROFILE: Republic of Korea, 2011



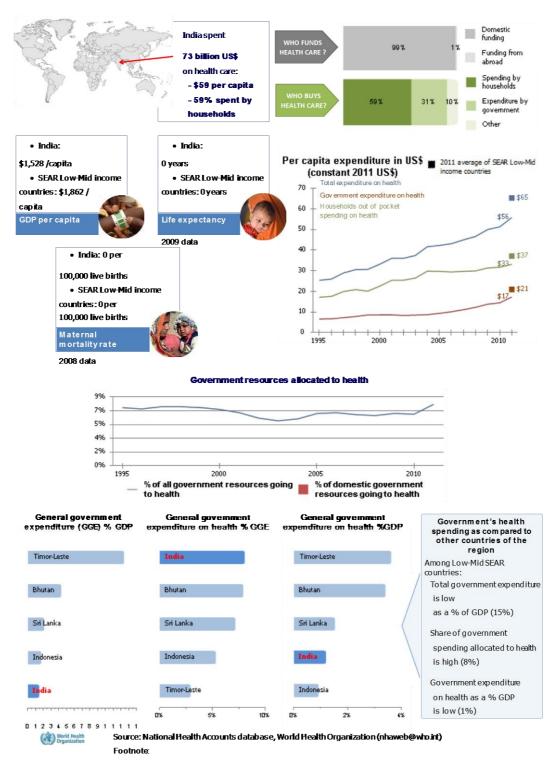
Annexe 3 Le système de santé en Corée du Sud issu du site de l'OMS

HEALTH SYSTEM FINANCING COUNTRY PROFILE: China, 2011



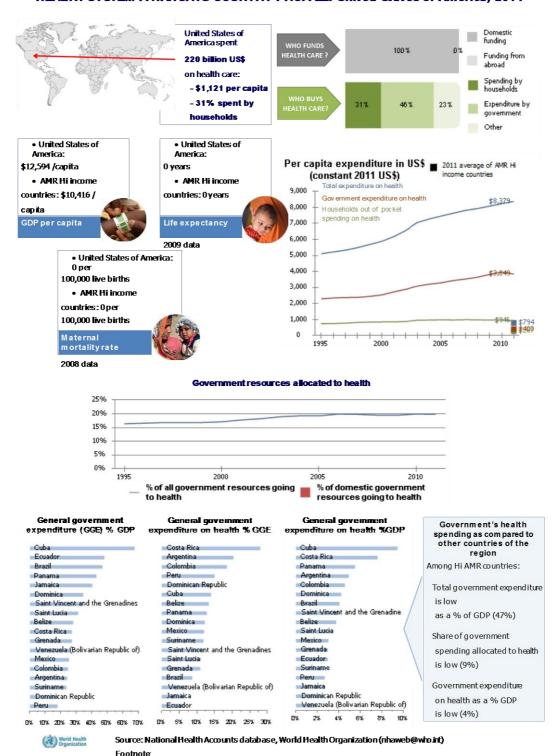
Annexe 4 Le système de santé en Chine issu du site de l'OMS

HEALTH SYSTEM FINANCING COUNTRY PROFILE: India, 2011



Annexe 5 Le système de santé en Inde issu du site de l'OMS

HEALTH SYSTEM FINANCING COUNTRY PROFILE: United States of America, 2011



Annexe 6 Le système de santé aux Etats Unis issu du site de l'OMS

L	List of Recombinant DNA based Drugs Approved in the Country (Form-45) 1st Jan 2010 - 31st Dec 2013						
S.No	Name of the firm	Date of Approval	License No.	Name of the molecule approved	Indication		
1	Ferring Pharmaceuticals	4-Apr-10	Import-450/10	r-Hu-Growth Hormone (Somatropin)	Long term treatment of children who have growth failure due to inadequate secretion of growth hormone and for the long-term treatment of growth retardation due to Turner's syndrome		
2	G.C.Chemie	23-Jun-10	IMP-572/10	r-hu-GCSF- injection (Filgrastim)	Increase neutrophilic count after bonemarrow transplantation, neutro-philic granulocytopenia reduced by chemotherpay of cancers inducing maligna-nt lymphoma, embryonic cell tumor, neuroblastoma.		
3	R.K. Medicare	9-Sep-10	IMP-783/10	r-hu-GCSF- injection (Filgrastim)	Increase neutrophilic count after bonemarrow transplantation, neutro-philic granulocytopenia reduced by chemotherpay of cancers inducing malignant lymphoma, embryonic cell tumor, neuroblastoma.		
4	VHB Medisciences Ltd	4-Mar-10	MF-189/10	r-hu-GCSF- injection (Filgrastim)	Increase of neutrophilic count after bonemarrow transplantation, neutro-philic granulocytopenia reduced by chemotherpay of cancers inducing maligna-nt lymphoma, embryonic cell tumor, neuroblastoma.		
5	Bioviz Technologies Pvt Ltd	14-Jun-10	Import-532/10	Erythropoetin (r- Hu-EPO)	For the treatment of anemia due to chronic renal failure.		
6	Bioviz technologies Pvt Ltd	14-Jun-10	Import-533/10	r-hu-GCSF- injection (Filgrastim)	For decreasing severity of chemotherapy induced neutropenia. Cancer patients receiving Myelosuppresice chemotherapy		
7	Biogen Idec Biotech India Pvt Ltd	28-May-10	Imp-517/10	Natalizumab	For the treatment of relapsing forms of Multiple Scheloris (MS)		
8	Scigen Biopharma Pvt Ltd	18-Jun-10	Import-559/10	R-Hu-Growth Hormone Injection	Long-term treatment of children who have growth failure associated due to endogenous growth hormone and for treatment of short stature in children with Turner's syndrome confirmed by chromosomal analysis		
9	Novartis India Pvt Ltd	5-Jan-11	MF-1124/10	Canakinumab	For the treatment of CAPS in adults, CAPS include: 1. Familial cold autoinflammatory syndrome/familial cold urticaria. 2. Muckle-wells syndrome, 3. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA)		
10	Novo Nordisk India Pvt Ltd	8-Feb-10	Import-139/10	Liraglutide	Treatment of type-II Diabetes Mellitus		
11	Sandor Medicaids Pvt Ltd	13-May-10	Import- 474/10	Aldurazyme (Laronidase)	Patients with Hurler and Hurler-Scheie forms of Mucopolysaccharidosis I (MPS) and for Patients with Scheie form who have moderate to severe symptoms		
12	KSR Pharmacy	28-Jan-11	IMP-04/2011	Erythropoetin (r- Hu-EPO)	For the treatment of anemia due to chronic renal failure		
13	lupin limited	17-Aug-11	IMP-35/11	Erythropoetin (r- Hu-EPO)	Anemia due to renal inadequacy		
14	L.G.Lifesciences	20-Dec-11	IMP-636/2011	Insulin Glargine	For once daily subcutaneous administration for treatment of adult patients with Type I Diabetes Mellitus or Type II Diabetes Mellitus who required basal (long acting) insulin for the control of Hyperglycemia		
15	Vita pharma	24-Apr-12	IMP-653/2011	Erythropoetin (r- Hu-EPO)	anemia due to renal inadequacy		

Annexe 8 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 45)

16	Bristol myers squibb	13-Jun-12	IMP-160/2012	Belatacept	belatacept in combination with corticosteroids and a mycophenolic acid (MPA), is indicated for prophylaxis of graft rejection and preservation of renal function in adults receiving a renal transplant . It is recommended to add an interleukin -2 receptor antagonist for induction therapy to this belatacept- based regimen.	
17	Emcure Pharmaceuticals Ltd	28-Jun-12	IMP-185	Peg interferon alfa-2a	 It is indicated for treatment of chronic active Hepatitis B and C. The combination of Pegasys and ribavirin is indicated in native patients and patients who have failed previous treatment with interferon alpha (Pegylated or non-pegylated) alone or in combination therapy with ribavirin. For treatment of patients having chronic Hep-C co infected with clinically stable HIV. 	
18	Emcure Pharmaceuticals Ltd	29-Jun-12	IMP-189	Rituximab	• For treatment of patients with relapsed or chemo resistant Indolent B cell Non-Hodgkin's Lymphoma. • The treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with CVP chemotherapy. • The treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP chemotherapy • For the treatment of adult patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more Tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies. • As maintenance therapy for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma responding to induction therapy with chemotherapy. • Mabthera has been shown to reduce rate of progression of Joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with Methotrexate. • Mabthera maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy. • Mabthera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated & relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia. Only limited data are available on efficacy and safety for previously treated with monoclonal antibodies including Mabthera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.	
19	Emcure Pharmaceuticals Ltd	29-Jun-12	IMP-188	Trastuzumab	• It is indicated for treatment of patients with metastatic breast cancer who have tumors that overexpress human epidermal growth factor receptoo 2 (HER2) • Treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable). • In combination with an aromatase inhibitor for the treatment of patients with HER2-p sitive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer. • For adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature) breast cancer a. As part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel b. With docetaxel and carboplatin • In combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease. Trastuzumab should only be used in patients with h metastatic gastric cancer whose tumours have HER2 2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory FISH+ result, or IHC 3+, as determined by an accurate and validated assay	

Annexe 9 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 45)

20	M/ s Taksal pharma pvt. Ltd.	26-Jul-12	IMP-194/2012	Trastuzumab	• It is indicated for treatment of patients with metastatic breast cancer who have tumors that overexpress human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- (For 440mg only) • Treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) - (For 440mg only) • In combination with an aromatase inhibitor for the treatment of patients with HER2-p sitive and hormone receptor-positive metastatic breast cancer (For 440mg only) • For adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature) breast cancer a. As part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel b. With docetaxel and carboplatin -(For both 440mg & 150mg) • In combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.
21	Emcure Pharmaceuticals Ltd	21-Aug-12	Imp-231/2012	Bevasizumab	BEVACIZUMAB • For the treatment of Colorectal Cancer • Unresectable, advanced, metastatic or recurrent non-squamous non-Small Cell Lung Cancer • Avastin is indicated for first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma • Avastin is indicated for treatment of Glioblastoma with progressive disease following prior therapy, as a single agent • Avastin in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of advanced (FIGO stages III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer
22	Emcure Pharmaceuticals Ltd	21-Aug-12	Imp-224/2012	Methoxy Polyethylene Glycol-EPO beta Injection	for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease
23	M/s Taksal	21-Aug-12	Imp-223/2012	Pegylated Interferon alfa-2a	It is indicated for treatment of chronic active Hepatitis B and C. The combination of Pegasys and ribavirin is indicated in native patients and patients who have failed previous treatment with interferon alpha (Pegylated or non-pegylated) alone or in combination therapy with ribavirin. For treatment of patients having chronic Hep-C co infected with clinically stable HIV.

Annexe 10 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Forme 45)

24	M/s Taksal	21-Aug-12	Imp-222/2012	Rituximab	For treatment of patients with relapsed or chemo resistant Indolent B cell Non-Hodgkin's Lymphoma. The treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with CVP chemotherapy. Maintenance therapy for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy. The treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP chemotherapy. For the treatment of adult patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more Tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies. MabThera has been shown to reduce rate of progression of Joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with Methotrexate. MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated & relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia. Only limited data are available on efficacy and safety for previously treated with monoclonal antibodies including Mabthera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy. MabThera in combination with glucocorticoids is indicated for the treatment of adult patients with Wegener's Granulomatosis (WG) and Microscopic Polyaniitis (MPA)
25	GlaxosmithKline Pharmaceutical	3-Oct-12	IMP-193/2012	Denosumab (XGEVA)	for the presevention of skeletal related events in patients with advanced malignancies involving bone
26	cipla limited ,mumbai central,mumbai	8-Oct-12	IMP-287/2012	Etanercept	IT IS USED AS ALONE OR IN COMBINATION WITH Methotrexate to treat active rheumatoid arthritis refractory to DMARDs INCLUDING Methotrexate. Severe, active and rheumatoid arthritis in adults not previously treated with Methotrexate. Active polyarticular course juveline chronic arthritis refractory to methotrexate. Active and progressive Psoriatic arthritis refractory to DMARDs. Severe active ankylosing spondylitis refractory to conventional therapy.
27	sandor medicaids ltd.	19-Oct-12	IMP-252/2012	aglucosidase alfa for injection (Myozyme)	Myozyme is indicated for long term enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of pompe disease

Annexe 11 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 45)

28	M/s Johnson & Johnson Limited	12-Mar-13	IMP- 50/2013	Infliximab Bulk	Indications: 1. The treatment of moderate to severely active Crohn's disease for the reduction of signs & symptoms in patients who have an inadequate response to conventional therapies. 2. Reduction in signs & symptoms of rheumatoid arthritis in patients who have had an inadequate response to methotrexate 3. Infliximab is a disease controlling anti-rheumatic therapy indicated for: - For the reduction of signs & symptoms - Prevention of structural joint damage - Improvement in physical functions in patients with active disease despite treatment with methotrexate 4. Ankylosing spondylitis in patients who have severe axial symptoms, elevated serological markers of inflammatory activity & who have responded inadequately to conventional therapy. 5. Reducing signs & symptoms & maintaining clinical remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease. 6. For reducing signs & symptoms & including & maintaining clinical remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an adequate response to conventional therapy & for reducing the number of draining entercutaneuous & rectovaginal fistulas & maintaining fistula closure in patients with fistulizing Crohn's disease 7. Use in early rheumatoid arthritis in patients with severe, active & progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs. 8. For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to or who have a contraindications to or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or PUVA 9. For the treatment of ulcerative Colitis 10. For the treatment of active & progressive psoriatic arthritis in adult when the response to previous disease modifying antirheumatic drug therapy has been inadequate & it should be administered in combination with methotrexate or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated. 11. For the reduction of signs & symptoms & induction & ma
29	GSK	19-Mar-13	IMP-51/2013	PANITUMUMAB (Vectibix)	It is indicated as monotherapy for the treatment of patients with EGFR expressing metastatic colorectal carcinoma with non-mutated (wild-type) KRAS after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.
30	Novo Nordisk	5-Jul-13	IMP-134/2013	Insulin degludec	Treatment of Diabetes Mellitus in Adults
31	LG Life sciences India	20-Dec-13	IMP-289/2013	Sustained release recombinant human growth hormone (somatropin)	It is indicated for the long-term tratment of children who have growth failure due to an inadequate secretion of normal endogenous growth hormone.

List of Recombinant DNA based Drugs Approved in the Country (Form-46) (1st Jan 2010 - 31st Dec 2013)

	2013)							
S.No.	Name of the firm	Date	License No.	Name of the molecule approved	Indication			
1	Dr. Reddy's Laboratories ltd	23-Mar-10	MF-246/10	Darbepoetin alfa	Tretament of anemia associated with chronic renal failure, including patients on dialysis and patients not on dialysis and for the treatment of anemia in patients with non-myeloid malignancies, where anemia is due to the effect of concomitantly administered chemotherapy			
2	Gennova Biopharmaceuticals Ltd.	29-Jan-10	MF-104/10	Pegfilgrastim (peg-r-hu-GCSF)	For prevention of neutropenia in the patient receiving cancer chemotherapy			
3	Gennova Biopharmaceuticals Ltd.	16-Mar-10	MF-229/10	Filgrastim (r-hu-GCSF)	cancer patients receiving mmyelosuppressive therapy			
4	Virchow Biotech Pvt Ltd	28-Apr-10	MF-407/10	rh-PDGF-BB + β-TCP	For the treatment of preidontal defects (Intrabony Peridontal Defect, Peridontal Defect, Gingival Recession)			
5	Intas Biopharmaceuticals Ltd	1-Nov-10	MF-893/10	Teriparatide [r-Hu-Parathyroid Hormone(1-34)].	Post menopausal women with osteoporosis who are at high risk for fracture			
6	Reliance Life Sciences	30-Apr-10	MF-436/10	Recombinant Follicle stimulating hormone (r-Hu-FSH)	For the treatment of female infertlity			
7	Cadila Healthcare Ltd	28-Apr-10	MF-406/10	r-Hu-EPO Lyophilized injection	For maintaining hemoglobin level in chronic renal failure			
8	Dr. Reddy's Laboratories	28-Jan-11	MF-05/2011	Pegfilgrastim	Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes)			
9	Reliance Life Sciences	4-May-11	MF- 197/2011	Recombinant Interferon Beta 1a	For the treatment of relapsing multiple sclerosis			
10	Cadila Healthcare	21-Jun-11	MF-266/11	PegINF alfa 2b (lyophilized) (Subcutaneous)	In the treatment of Chronic Hepatitis B and C patients, in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patien with compensated liver disease who have not been previously treated with interferon afa 2b.			
11	Reliance Life Sciences	22-Jun-11	MF-262/11	r-Hu-Choriogonadotropin alfa	In treatment of women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as IVF & anovualtry or oligo-ovulatory after stimulation of follicular growth			

Annexe 13 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 46)

			I		Teatment of Type-1 & Type-2 Diabetes
12	Gland Pharma Ltd	9-Aug-11	MF- 334/2011	Biphasic Isophane Injection IP, 30% Soluble Insulin and 70% Isophane insulin 2. Biphasic Isophane Insulin Injection IP, 50% soluble Insulin and 50% Isophane insulin 3. Soluble Insulin injection IP 4. Isophane Insulin Injection IP	
13	Bioviz Technologies pvt Ltd	9-Aug-11	MF-333/11	Erythropoetin (r-HU-EPO) injection	Anaemia resulted from reanl function insufficiency, including hemodialysis and non-hemodialysis of chronic failure
14	USV Limited	13-Aug-12	MF- 179/2012	teriparatide	for the treatment of post -menopausal women with osteoporosis who are at a high risk of fracture . It increases bone mineral density (BMD) AND REDUCES THE RISK OF VERTEBRAL AND NON- VERTEBRAL FRACTURES.
15	CADILA Healthcare	21-Aug-12	MF- 207/2012	teriparatide	for the treatment of post -menopausal women with osteoporosis at a high risk of fracture
16	Virchow	28-Aug-12	MF- 240/2012	Rasburicase injection	Prevention and treatment of malignancy associated hyperuricemia (in children and adults)
17	USV Limited	6-Sep-12	Bulk-255	Teriparatide	
18	Biocon Limited	27-Dec-12	MF- 376/2012	Itolizumab (T1hmAb) injection	For the treatment of patients with active to Moderate to severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy
19	Zenotech Laboratories	27-Feb-13	MF-36/2013	Rituximab	for the treatment of CD20 positive B-cell non-hodgkin's lymphoma
20	Intas Biopharmaceuticals	26-Feb-13	MF-05/2013	Rituximab	Rituximab is indicated for the treatment of • Patients with relapsed or chemo resistant Indolent B cell Non–Hodgkin's Lymphoma. • Previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy. • For patients with relapsed/refractory follicular lymphoma as maintenance therapy after responding to induction therapy with chemotherapy. • Patients with CD20 positive diffuse large B cell Non– odgkin's lymphoma in combination with CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicin, vineristine, prednisolone) chemotherapy
21	Lupin limited	5-Mar-13	MF-22/2013	filgrastim	As an adjunct to Chemotherapy for prevention of Neutropenia in Patients with Non-Myeloid Malignancies

Annexe 14 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 46)

22	Relaince Life Sciences	23-Apr-13	MF-87/2013	Abciximab	Abciximab is indicated in the treatment of: As an adjunct to percutaneous coronary intervention for the prevention of cardiac ischemic complications • In patients undergoing percutaneous coronary intervention • In patients with unstable angina not responding to conventional medical therapy when percutaneous coronary intervention is planned within 24 hours.
23	Intas Biopharmaceuticals	25-Apr-13	MF-89/2013	Pegylated Recombinant Human Interferon alfa 2b	Pegylated Recombinant Human Interferon alfa 2b injection is indicated for the treatment of Chronic hepatitis C and Chronic hepatitis B, in combination with ribavirin for the treatment of chronic Hepatitis C in patient with compensated liver disease who have not been previously treated with interferon alfa 2b.
24	Intas Biopharmaceuticals	14-May-13	MF-99/2013	Recombinant human Follicle stimulating hormone (Follitropin alfa)	1. Anovulation (including polycystic ovarian disease, PCOD) in women who have been unresponsive to the treatment with Clomiphene citrate. 2. Controlled ovarian hyper stimulation to induce the development of multiple follicles in medically, assisted reproduction programmes (e.g. in vitro fertilization/embryo transfer (IVF/ET), gamete intra fallopian transfer (FIFT) and intra cytoplasmic sperm injection (ICSI)). 3. In association with Luteinizing Hormone (LH) preparation is recommended for the stimulation of Follicular development in women with severe LH & FSH deficiency. In clinical trials these patients were defined by an endogenous serum LH level <1.2 IU/I. 4. It is indicated for the stimulation of spermatogenesis in men who have congenital or acquired hypogonadotropic hypogonadism with concomitant human Chrorionic Gonadotrophin (hCG) therapy.
25	Intas Biopharmaceuticals	14-May-13	MF- 100/2013	Recombinant human Follicle stimulating hormone (Follitropin alfa) -bulk	
26	Zenotech Laboratories	15-May-13	MF-6763/06	Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (Molgramostim)	Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Molgramostim/r-hu-GM-CSF) is indication for the treatment of reduction of the severity of neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy (cancer chemotherapy)
27	USV Limited	3-Jun-13	MF- 112/2013	Recombinant human growth hormone	Treatment of Pre-pubertal Children (4 to 12 years) with Growth Hormone Deficiency

Annexe 15 Liste des produits biologiques acceptés en Inde, suite (Form 46)

28	Lupin limited	3-Sep-13	MF- 186/2013	Pegfilgrastim	for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropeina in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes)
29	Cadila Pharmaceuticals	22-Oct-13	MF- 135/2013	Filgrastim	for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for non myeloid malignanacy
30	Biocon limited	23-Oct-13	MF- 241/2013	Trastuzumab 150 mg/vial & 440 mg/vial	For the treatment of pateints with Her2+ metastatic breast cancer
31	Shantha Biotechnics Limited	14-Nov-13	MF- 243/2013	Human insulin(Rapid)	Treatment of type-I or Type II diabetes mellitus

THÈSE SOUTENUE PAR : Alice BOUSSELET

TITRE: L'impact des politiques et des réglementations sur les biosimilaires dans

l'Union Européenne, aux Etats Unis, en Inde, au Brésil, en Chine et en Corée du Sud

RÉSUMÉ

Les biosimilaires sont un sujet majeur dans l'industrie pharmaceutique. Ces produits, de

par leur composition, sont à différencier des génériques. Leur procédé de fabrication est

plus complexe et des modifications, mêmes mineures, de la structure de la protéine ou la

présence d'impuretés, peuvent avoir des conséquences importantes chez le patient. Les

enjeux des biosimilaires sont multiples et les débats récurrents sur les notions

d'immunogénicité, d'interchangeabilité ou encore de substitution.

Ce travail présente la synthèse de deux travaux : l'analyse du marché des biosimilaires

dans l'Union Européenne, aux Etats Unis, en Inde, au Brésil, en Chine et en Corée du Sud.

Sont recensés dans ce document les biosimilaires sur les marchés locaux.

En parallèle, une étude des réglementations et des recommandations sur les biosimilaires a

été réalisée dans toutes les régions du monde citées précédemment. Il est ainsi possible

d'obtenir une vision intéressante des enjeux liés à chaque pays et de comprendre l'impact

des biosimilaires sur les politiques de santé et sur les politiques de développement

économiques.

LES MOTS CLÉS: Biosimilaires, médicaments biologiques, réglementation, interchangeabilité, extension d'indications, immunogénicité, guidelines, politiques,

Europe, EMA, Etats Unis, Corée du Sud, Inde, Chine, Brésil.

THÈSE SOUTENUE LE 11 décembre 2014

Par: Alice BOUSSELET

761 Route du Lac – 73520 La Bridoire

Email: alice.bousselet@gmail.com

COMPOSITION DU JURY:

Président du jury : Pr Martine DELETRAZ DELPORTE, Docteur en Pharmacie

Membres du jury : Dr Sophie DUFAY, Docteur en Pharmacie

Pr Jean Hugues TROUVIN, Docteur en Pharmacie

Dr Jean François CARMIER, Docteur en Pharmacie

FILIÈRE : Industrie