Les aspects réglementaires des médicaments biosimilaires et leurs enjeux dans l'industrie pharmaceutique

Véronique Taing

▶ **To cite this version:**

Véronique Taing. Les aspects réglementaires des médicaments biosimilaires et leurs enjeux dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02166175

HAL Id: dumas-02166175

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02166175

Submitted on 26 Jun 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE **U.F.R. de Pharmacie**

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26 Octobre 2018

Par Véronique TAING

LES ASPECTS REGLEMENTAIRES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES ET LEURS ENJEUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

JURY

Président :

Catherine DEMAILLY – Docteur en Pharmacie/Maître de Conférences des Universités

Membres :

Christine VERNOTTE – Responsable Affaires Réglementaires

Aude LECLERCQ – Docteur en Pharmacie

Thèse n°

Remerciements

A Christine VERNOTTE, Directrice de thèse, pour le temps qu'elle m'a consacré et ses conseils dans la rédaction de la thèse.

A Catherine DEMAILLY, Présidente de jury de thèse et maître des conférences à l'Université de Picardie Jules Verne, pour son temps et ses conseils au cours de mon cursus universitaire.

A Aude LECLERCQ, membre du jury de thèse et amie, pour son aide et son soutien au cours de cette thèse.

A ma famille, pour leur soutien tout au long de ce projet et pour m'avoir permis d'en arriver là aujourd'hui.

A Arnaud, qui a toujours été là pour m'épauler et me donner des conseils précieux.

A mes amis, Marie, Isabelle, Caroline, Mathieu, Hugo, Pierre, Antoine, Amaury, Bruno, Sarah, Reda et tous les autres, pour leur soutien, pour tous les moments de joie lors des soirées et des vacances passés ensemble pendant toutes ces années universitaires.

Table des matières

Remerciements **3**

INTRODUCTION **9**

I. Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? **11**
A. Définition d'un médicament biologique **11**
B. Définition d'un médicament biosimilaire **17**
C. Différence entre un médicament biosimilaire et un médicament biologique de référence **19**
D. Différence entre un médicament biosimilaire et un médicament générique par rapport au médicament biologique de référence **23**
E. Les médicaments biosimilaires actuellement enregistrés en Europe **25**

II. Le développement d'un médicament biosimilaire **42**
A. Choix du médicament biologique de référence **44**
B. Partie Qualité **46**
B.1 Détermination du profil Qualité du biosimilaire cible 46
B.2 Etudes qualité comparatives 47
B.3 Spécifications 51
B.4 Stabilité 52
C. Partie Non-clinique **56**
C.1 Etudes non-cliniques comparatives 57
C.2 Ecotoxicité et évaluation des risques environnementaux 61
D. Partie Clinique **62**
D.1 Composition et fonctionnement des essais cliniques 64
D.2 Demande d'essai clinique 64
D.3 Phase I : Etude de la pharmacologie humaine 66
D.4 Phase II : Etude exploratoire thérapeutique 71
D.5 Phase III : Etude confirmatoire thérapeutique 71
D.6 Etudes comparatives d'immunogénicité 74
E. Plan d'investigation pédiatrique **75**
F. Pharmacovigilance et plan de gestion des risques **76**

III. Les aspects réglementaires de l'enregistrement d'un médicament biosimilaire en Europe **77**
A. Base légale d'un biosimilaire **77**
B. Procédure d'enregistrement d'un médicament biosimilaire **78**

IV. Les enjeux de la commercialisation des médicaments biosimilaires dans l'industrie pharmaceutique **82**
A. Brevet et certificats de protection **82**
A.1 Brevet et certificat complémentaire de protection (CCP) 83
A.2 Protection des données et exclusivité commerciale 84
B. Les médicaments biosimilaires sur le marché français **86**
B.1 Réglementation française : Code de la santé publique 86

B.2 Conditions de prescription et de délivrance : interchangeabilité et substitution entre un médicament biologique de référence et un médicament biosimilaire 86
B.3 Objectifs de prescriptions des biosimilaires 88
B.4 Cas particulier du Teriparatide Teva® 90

V. CONCLUSION 93

VI. Annexes 95

VII. Bibliographie 109

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1 : Requis des études de stabilités 53

Figure 1 : Exemples de types de protéines au sein des médicaments biologiques approuvés en Europe [10]..... 14

Figure 2 : Exemples de variabilité entre les différents lots d'un médicament biologique [10] 15

Figure 3 : Exemple de variabilité entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence [10]..... 22

Figure 4 : Répartition des biosimilaires enregistrés en Europe (au 15 septembre 2018)..... 25

Figure 5 : Répartition des biosimilaires autorisés en Europe en sous-catégories de 2006 à 2018 26

Figure 6 : Comparaison des données requises pour l'enregistrement d'un biosimilaire versus son médicament biologique de référence [10] 42

Figure 7 : Développement d'un biosimilaire : comparative et progressant par étapes [10] 43

Figure 8 : Nombre de biosimilaire enregistrés en Europe de 2006 à 2018 par type de procédures d'enregistrement..... 80

Figure 9 : La protection du princeps [42]..... 82

Figure 10 : Pyramide de développement d'un biosimilaire [1] 93

Liste des annexes

Annexe 1 : Les propriétés physicochimiques selon les spécifications ICH Q6B 95

Annexe 2 : Tableau 1 de la ligne directrice ICH Q8 97

Annexe 3 : Décision de l'ANSM du 18 septembre 2017..... 98

Annexe 4 : Décision de l'ANSM du 13 octobre 2017 101

Annexe 5 : Décision de l'ANSM du 22 juin 2018..... 104

Annexe 6 : Décision de l'ANSM du 22 août 2018 105

Abréviations

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

CE = Commission Européenne

CCP = Certificat Complémentaire de Protection

CHMP = *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CSP = Code de la Santé Publique

DCI = Dénomination Commune Internationale

EEE = Espace Economique Européen

EMA = *European Medicines Agency* ou Agence Européenne du Médicament

G-CSF = Facteurs de croissance (*Granulocyte colony-stimulating factor*)

GCP = *Good Clinical Practices* ou BPC Bonnes Pratiques Cliniques

GLP = *Good Laboratory Practices* ou BPL Bonnes Pratiques de Laboratoire

GMP = *Good Manufacturing Practices ou* BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

ICH = *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*

HBPM = Héparine de Bas Poids Moléculaire

OCDE = Organisation de Coopération et de Développement Economiques

PGR = Plan de Gestion de Risque

PRAC = *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

QTPP = *Quality Target Product Profile*

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS = *Reference Member State*

UE = Union Européenne

INTRODUCTION

Un médicament biosimilaire ou médicament biologique similaire ou biosimilaire est un médicament biologique hautement similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) selon la définition de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Un médicament biologique est constitué d'une substance active généralement synthétisée à partir de cellules vivantes. Dû à leur procédé de fabrication, leur structure moléculaire est souvent complexe, de grande taille et présente des variabilités à chaque production ; à la différence des petites molécules synthétisées chimiquement et reproductibles à l'identique. En raison de leur complexité moléculaire, leur développement et leur production sont souvent très coûteux entraînant un nombre limité de patients pouvant avoir accès à ce type de traitement. [1]

L'expiration des brevets et des protections des données du premier médicament biologique Genotropin® (DCI: Somatropine) - dont l'AMM a été obtenue en 1988 par le laboratoire Pfizer [2] - a permis le développement des premiers médicaments biosimilaires. Depuis 2005, des lignes directrices européennes permettant de mieux conduire ces développements ont été établies par l'EMA dont le principe est de démontrer la similarité du biosimilaire en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité par rapport à son médicament biologique de référence. [1]

C'est en 2006 que l'EMA autorise le premier médicament biosimilaire européen Omnitrope® (DCI: Somatropine), une hormone de croissance humaine recombinante et dont l'AMM a été délivrée au laboratoire Sandoz GmBH avec Genotropin® en tant que médicament biologique de référence.

Depuis cette date, on compte aujourd'hui plus d'une cinquantaine de biosimilaires qui ont été développés et autorisés en Europe. Ces biosimilaires sont répartis en plusieurs types : les héparines de bas poids moléculaires (HPBM), les anticorps monoclonaux, les interférons, les hormones folliculo-stimulantes recombinantes… S'agissant de produits biologiques et complexes à fabriquer, les exigences réglementaires deviennent de plus en plus strictes afin de garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament vis-à-vis du patient. C'est pourquoi, avec l'expérience acquise au fil des années, les autorités de santé européennes ont développé des lignes directrices européennes spécifiques à chaque produit permettant à chaque fabricant pharmaceutique d'établir un plan de développement adapté.

Premièrement, il est important de bien connaître la définition d'un médicament biologique afin de la comparer à celle de son médicament biologique similaire selon la réglementation européenne. Du fait de sa similarité par rapport à son médicament de biologique de référence, le biosimilaire ne peut pas être considéré comme un médicament générique. Pour expliquer cela, nous distinguerons les caractéristiques du biosimilaire de celles du médicament générique.

Une fois la définition du biosimilaire établie, nous nous intéresserons au développement des biosimilaires étant un enjeu majeur pour les fabricants pharmaceutiques dû à la complexité de leur production, et notamment à la démarche permettant le développement et l'enregistrement d'un biosimilaire. Son développement est basé sur les données qualité, non-clinique, clinique de son médicament biologique de référence pour pouvoir l'enregistrer et le commercialiser en Europe. La commercialisation de ces biosimilaires amène à plusieurs enjeux dans l'industrie pharmaceutique comme les aspects économiques pour un fabricant pharmaceutique de médicament biologique de référence encore sous brevet et/ou pour les industries développant ces biosimilaires. La prescription de ces biosimilaires amène également plusieurs concepts que sont l'interchangeabilité et la substitution des biosimilaires pour les patients selon la réglementation française.

I. Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?

Pour bien comprendre les caractéristiques d'un médicament biosimilaire, il est nécessaire de connaître la définition d'un médicament biologique et ses caractéristiques. Nous pourrons ensuite établir le profil du médicament biosimilaire et le comparer à celui de son médicament biologique de référence.

Il existe d'autres types de médicaments pouvant être identiques et/ou similaires à un médicament de référence comme le générique. Comme le biosimilaire est hautement similaire à un médicament biologique de référence, nous allons voir pourquoi le médicament biosimilaire ne peut pas être considéré comme un générique au vu de leur caractéristique bien distincte.

A. Définition d'un médicament biologique

Selon l'Annexe I, Partie I, paragraphe 3.2.1.1.b) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 :

« […] on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ **toute substance d'origine biologique** telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

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-chimico-biologiques**, ainsi que la **connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle**. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CE)

n° 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe. »

« La directive est l'un des instruments juridiques dont disposent les institutions européennes pour mettre en œuvre les politiques de l'Union européenne (UE). Il s'agit d'un instrument flexible essentiellement utilisé pour harmoniser les législations nationales. Elle instaure une obligation de résultat mais laisse les pays de l'UE libres quant aux moyens à prendre pour y parvenir. […] La directive fait partie du droit dérivé de l'UE. Elle est donc adoptée par les institutions européennes sur la base des traités fondateurs. Une fois adoptée au niveau européen, la directive doit ensuite être transposée par les pays de l'UE dans leur droit national en vue d'être appliquée. […] Pour qu'une directive prenne effet au niveau national, les pays de l'UE doivent adopter un acte législatif visant à la transposer. Cette mesure nationale doit atteindre les objectifs définis par la directive. Les autorités nationales doivent communiquer ces mesures à la Commission européenne. » [3]

Cette directive européenne 2001/83/EC est transposée en droit français dans le Code de la Santé publique (CSP), où figure plus particulièrement la définition d'un médicament biologique décrite dans l'article L5121-1 du CSP qui est la suivante :
« On entend par :
[…]
14° Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est **produite à partir d'une source biologique ou en est extraite** et dont **la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques** ainsi que la **connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle**. »

Comme mentionné dans les définitions ci-dessus, un médicament biologique possède plusieurs caractéristiques qui sont les suivantes :

- **Production à partir d'une source biologique et leur réglementation**

Les médicaments biologiques sont produits à partir de cellules/organismes vivants. L'obtention de ces substances actives biologiques peut être issue de procédés biotechnologiques qui sont des procédés dont « **l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et**

modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services », qui est la définition de la biotechnologie comme décrit par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE).

Un médicament biologique peut être fabriqué selon l'un des procédés biotechnologiques suivants comme mentionné à l'annexe I du règlement CE n°726/2004 :

- ✓ **Technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,**

  Exemple : Cas de l'époétine alpha, produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant pour le médicament de référence : Eprex® [4] et son biosimilaire : Epoetin Alfa Hexal® [5]

- ✓ **Expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères**,

  Exemple : Cas de l'insuline glargine, produite par la technique de l'ADN recombinante dans *Escherichia coli* pour le médicament de référence : Lantus® [6] et son biosimilaire : Abasaglar® [7].

- ✓ **Méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.**

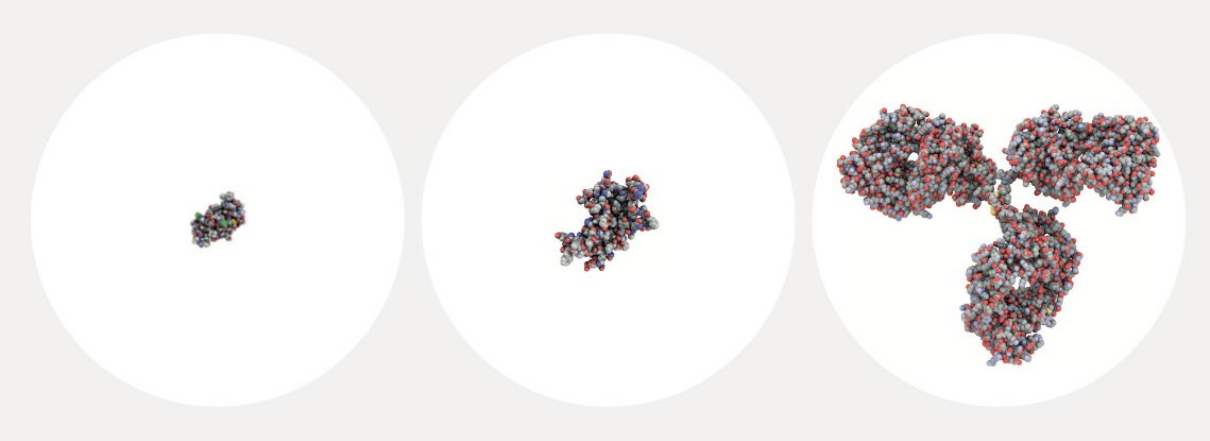
  Exemple : Cas de l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant pour le médicament de référence : Remicade® [8] et son biosimilaire : Remsima® [9].

Au regard de ces différentes méthodes, les molécules biologiques sont plus complexes à fabriquer par rapport à des molécules synthétisées chimiquement.
Leur fabrication est réglementée de façon stricte comme imposée par la législation européenne, ils doivent au préalable obtenir une licence d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique auprès des autorités de santé pour fabriquer la substance active biologique et/ou son produit fini. D'autre part, tous les fabricants doivent se conformer

aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et plus particulièrement en prenant en compte les spécificités des produits biologiques.

- **Structure moléculaire volumineuse et complexe** [10].

Les médicaments biologiques sont composés de molécules volumineuses complexes qui sont des protéines pour la plupart, en comparaison aux petites molécules synthétisées chimiquement. Dans la figure 1 ci-dessous, on peut noter la différence de poids moléculaire (exprimés en daltons) entre les différents types de protéines enregistrées en tant que médicaments biologiques en l'Europe allant de 5 808 daltons à environ 26 fois plus volumineux.



Insuline	**Hormone de croissance**	**Anticorps monoclonal**
5 808 daltons	22 000 daltons	150 000 daltons

Figure 1 : Exemples de types de protéines au sein des médicaments biologiques approuvés en Europe [10].

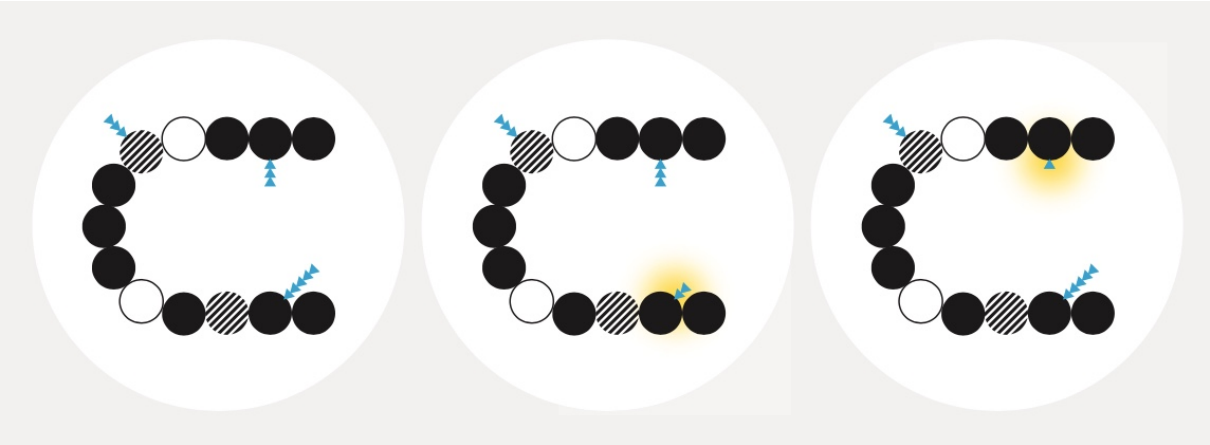
- **Degré de variabilité intrinsèque** [10].

Les médicaments biologiques sont fabriqués à partir de source biologique comme des cellules ou des organismes vivants suggérant des différences naturellement variables entres eux. Ces différences biologiques et naturelles peuvent alors se répercuter sur la fabrication des lots de substance active biologique utilisant un même procédé de fabrication. Ces variabilités peuvent être mineures et doivent être comprises dans une limite acceptable bien définie afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du produit.

Dans la figure 2 ci-dessous, on peut voir un exemple de variabilité de 3 lots de substance active qui ont été produits consécutivement pour un même produit fini (médicament biologique).

On peut observer que la séquence d'acides aminés d'une protéine représentée par des différents cercles colorés reste la même, seules les glycosylations sur la protéine (un glucide liée à la protéine de façon covalente et représenté par des petits triangles bleus) sont différentes entre ces 3 lots.

Cette figure illustre les variabilités mineures pouvant être détectées au sein d'une même protéine où les différentes glycosylations par rapport au lot 1 (représentée en jaune dans les lots 2 et 3) restent dans une limite acceptable d'où l'importance de bien connaître son procédé de fabrication afin de limiter ces variabilités et l'importance relative de ces modifications dans l'activité. [10].



Lot 1 **Lot 2** **Lot 3**

Figure 2 : Exemples de variabilité entre les différents lots d'un médicament biologique [10]

- **Contrôle de la qualité du médicament biologique** [10].

Des études sur les propriétés physico-chimiques, l'activité biologique, la pureté, la stérilité et la stabilité de la substance active et le produit fini sont réalisées en accord avec les recommandations européennes et la Pharmacopée européenne afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

- **Potentiel immunogénétique** [10].

Les protéines contenues dans les médicaments biologiques sont des substances exogènes produites à partir d'une cellule ou organisme vivant étrangers à notre système immunitaire.

C'est pourquoi, lors de l'administration d'un médicament biologique, notre système immunitaire ne reconnaissant pas cette substance exogène, peut provoquer une réaction immunologique contre ce médicament biologique ayant pour conséquence des effets indésirables modérés à sévères. De ce fait, il est important d'établir le potentiel immunogénétique du médicament afin de limiter ces effets indésirables liés à la variabilité interindividuelle.

B. Définition d'un médicament biosimilaire

Selon l'article 10(4) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, un médicament biologique similaire ou médicament biosimilaire ou biosimilaire est défini « lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence **ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques**, en raison notamment de **différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence**, les **résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions** doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis. ».

Selon sa transposition nationale française comme mentionnée dans l'article L5121-1 du CSP, la définition d'un médicament biosimilaire ou médicament biologique similaire est la suivante :

« On entend par :
[…]

15° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, **tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence** mais qui **ne remplit pas les conditions prévues** au a du 5° du présent article pour être regardé **comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première** ou **aux procédés de fabrication** et nécessitant que soient produites des **données précliniques et cliniques supplémentaires** dans des conditions déterminées par voie réglementaire ;

Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ;

b) Groupe biologique similaire, le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires, tels que définis au a du présent 15°. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ».

Un médicament biosimilaire est donc un médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe. On peut noter que le biosimilaire doit **avoir la même qualité et la même quantité en substance active** que son médicament biologique de référence **mais également avoir la même forme pharmaceutique** c'est-à-dire que son produit fini doit se présenter sous la même forme galénique que le produit de référence avec la même voie d'administration.

Cependant, le médicament biosimilaire ne peut pas être identique à son médicament biologique de référence **en raison des différences liées notamment à la variabilité de la matière première** ou **aux procédés de fabrication** mais il doit contenir une version de la substance active de son médicament biologique de référence.
Quelques différences structurales entre le médicament biologique de référence et son médicament biosimilaire peuvent être détectées et sont liées à la variabilité de la matière première et/ou de la méthode de fabrication de la substance active via des cellules ou organismes vivants. Néanmoins, ces variabilités ne doivent pas être cliniquement significatives, c'est-à-dire qu'aucune différence importante pouvant avoir un impact sur la sécurité et/ou l'efficacité n'est attendue entre le médicament biologique de référence et son médicament biosimilaire. Afin de s'en assurer, plusieurs études sur le médicament biosimilaire en développement nécessitent d'être réalisées comme les études comparatives avec le médicament biologique de référence, les études non-cliniques et les études cliniques qui seront décrites ci-dessous.

C. Différence entre un médicament biosimilaire et un médicament biologique de référence

Comme décrit précédemment, un biosimilaire est un médicament biologique hautement similaire à un médicament biologique de référence signifiant que ces deux produits ne sont pas identiques mais seulement similaires. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux limites de leur similarité et des études complémentaires nécessaires pour revendiquer la biosimilarité du produit par rapport au médicament biologique de référence.

Caractéristiques d'un médicament biosimilaire : [10]

1. Hautement similaire à un médicament biologique de référence

Cette similarité doit être basée sur la démonstration de la nature similaire de ces produits biologiques en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité.
L'approche d'un développement d'un biosimilaire est applicable aux produits qui sont hautement purifiés et qui peuvent donc être caractérisés.
La substance active d'un biosimilaire doit être similaire à la substance active de référence en termes moléculaire et biologique. Par exemple, si la substance active est une protéine, la séquence d'acides aminés du biosimilaire doit être la même que celle du médicament biologique de référence.

Les propriétés physico-chimiques et biologiques entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence doivent être comparables et une caractérisation complète de ces propriétés doit donc être établie entre ces deux produits.
Même si le biosimilaire possède des propriétés physiques, chimiques et biologiques hautement similaires au médicament biologique de référence, il peut néanmoins présenter des différences mineures par rapport au médicament biologique de référence qui ne doivent pas être significatives en termes de sécurité et/ou d'efficacité.

Au cours du développement d'un médicament biosimilaire, il faut que sa posologie et sa voie d'administration soient identiques à celles du médicament biologique de référence. Tout changement de dosage, de forme pharmaceutique, de formulation, d'excipients, et/ou de

présentation par rapport au médicament biologique de référence commercialisé doit être justifié.

2. **Aucune différence cliniquement significative par rapport au médicament biologique de référence**

Les études non-cliniques et cliniques fournies lors du dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché doivent confirmer que les différences n'ont pas d'impact négatif sur la sécurité et l'efficacité du médicament biosimilaire.

3. **Limite de la variabilité des médicaments biosimilaires par rapport au médicament biologique de référence**

Toute variabilité mineure est autorisée lorsque les données scientifiques démontrent qu'elle n'affecte pas la sécurité et l'efficacité attendues du médicament biosimilaire.

Le champ de variabilité autorisé pour un médicament biosimilaire est le même que celui autorisé entre chaque lot de fabrication d'un même médicament biologique de référence.

Dans la plupart des cas, le procédé de fabrication des deux produits n'est pas identique, et dans ce cas, l'impact de ces différences entre les deux procédés de fabrication doit être évalué en amont afin de pouvoir revendiquer la similarité des deux produits.

Cependant, si le fabricant souhaite faire des ajustements sur le produit fini afin d'augmenter l'efficacité du produit, l'approche d'un développement de médicament biosimilaire n'est pas appropriée dans cette situation et n'est pas compatible avec la revendication dite « similaire » au médicament biologique de référence. Par contre, les améliorations sur le plan de la sécurité doivent être justifiées et potentiellement discutées en amont avec les autorités de santé telles que les diminutions du niveau d'impuretés ou encore le potentiel d'immunogénicité.

4. **Mêmes normes strictes au niveau de la qualité, la sécurité et l'efficacité**

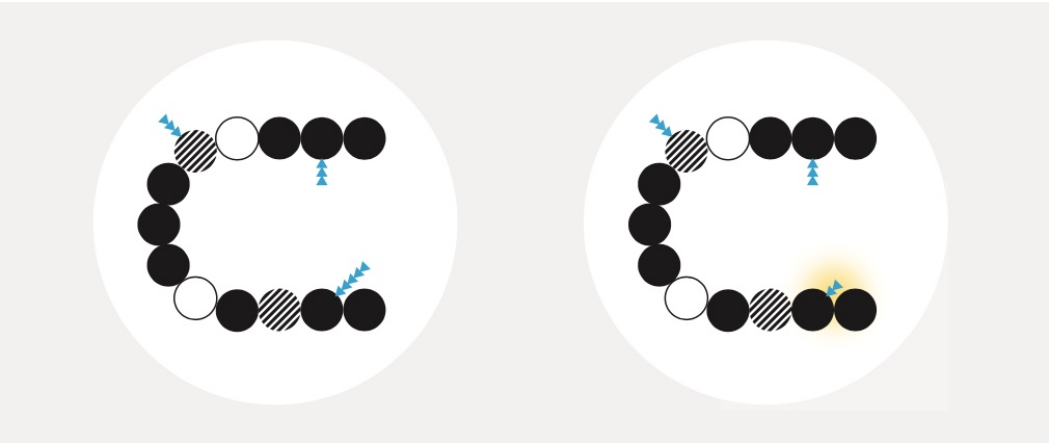
Les médicaments biosimilaires sont évalués selon des normes strictes en termes de qualité, sécurité et efficacité applicables aux médicaments biologiques de référence déjà approuvés en Europe selon la réglementation en vigueur et les bonnes pratiques de fabrication/cliniques.

5. Etudes de comparabilité

Dû à la complexité et à la structure des produits biologiques dérivés de processus biotechnologique, la démonstration de la bioéquivalence du médicament biologique similaire par rapport à son médicament biologique de référence n'est pas suffisante pour démontrer leur similarité. Ainsi, il est important de réaliser des études de comparabilités additionnelles et requises pour mettre en évidence la nature similaire en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament biologique similaire et du médicament de référence autorisé en Europe.

Le but ultime des études de comparabilité des deux produits est d'exclure toutes les différences significatives pouvant apparaître chez le biosimilaire par rapport à son médicament biologique de référence. De ce fait, il est indispensable de déterminer et de comparer les caractéristiques physico-chimiques, l'activité biologique, le profil d'impuretés, la nature des excipients utilisés ainsi que le profil pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique, l'efficacité et la sécurité du biosimilaire et de son médicament biologique de référence.

S'il s'agit d'une protéine, il est également important de noter que la séquence des acides aminés des deux produits (le médicament biologique de référence et le biosimilaire) doit être identique comme nous le montre la figure 3, et que seules les variabilités apparaissant entre les différents lots du même médicament biologique de référence doivent être comparables à celles présentes chez le biosimilaire. Dans la figure 3 ci-dessous, on peut également reprendre l'exemple de la glycosylation (variabilité en jaune et la glycosylation représentée par des triangles bleus) pouvant être une variabilité mineure si la séquence d'acides aminés et l'activité biologique restent les mêmes entre ces deux produits.



Médicament biologique de référence **Médicament biologique similaire**

Figure 3 : Exemple de variabilité entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence [10].

D. Différence entre un médicament biosimilaire et un médicament générique par rapport au médicament biologique de référence

Qu'est-ce qu'un générique ?

Selon l'article 10(2) (b) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, la définition d'un médicament générique est la suivante : « un médicament qui a la **même composition qualitative et quantitative en substances actives** et la **même forme pharmaceutique que le médicament de référence** et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été **démontrée par des études appropriées de biodisponibilité**. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables. ».

La définition d'un médicament générique est décrite dans l'article L. 5121-1 5° a) du CSP comme suivant :
« On entend par :
[…]
5° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la **même composition qualitative et quantitative en principes actifs**, la **même forme pharmaceutique** et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est **démontrée par des études de biodisponibilité appropriées**. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les

différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ; […] ».

Un générique est donc une copie d'un médicament de référence synthétisé chimiquement et par conséquent la structure moléculaire de la substance active est identique à celle du médicament de référence. Dans le cas du médicament biosimilaire, sa substance active doit être similaire et non identique à celle de son médicament biologique de référence au vu de sa fabrication à partir de cellules ou d'organismes vivants. Ainsi, il n'est donc pas possible de reproduire à l'identique un générique d'un médicament biologique de référence dues aux différentes sources de matières premières, différents procédés de fabrications et aux variabilités naturelles présentes d'une cellule ou organisme vivant à un autre.
Néanmoins, il est possible de se baser sur la méthode des études de bioéquivalence des génériques pour établir la comparabilité d'un biosimilaire et son médicament biologique de référence.

E. Les médicaments biosimilaires actuellement enregistrés en Europe

Un médicament biologique peut être soit un **polysaccharide** ou une **protéine** (soit un enchaînement de plusieurs acides aminés).

On compte aujourd'hui 50 biosimilaires développés et autorisés en Europe dont 12% de polysaccharides et 88% de protéines (informations au 15 septembre 2018). Parmi ces protéines, ils en existent plusieurs types à ce jour (cf. Figure 4) :

- Les facteurs de croissance (24%)
- Les protéines de fusions (4%)
- Les hormones (18%)
- Les anticorps monoclonaux (42%)

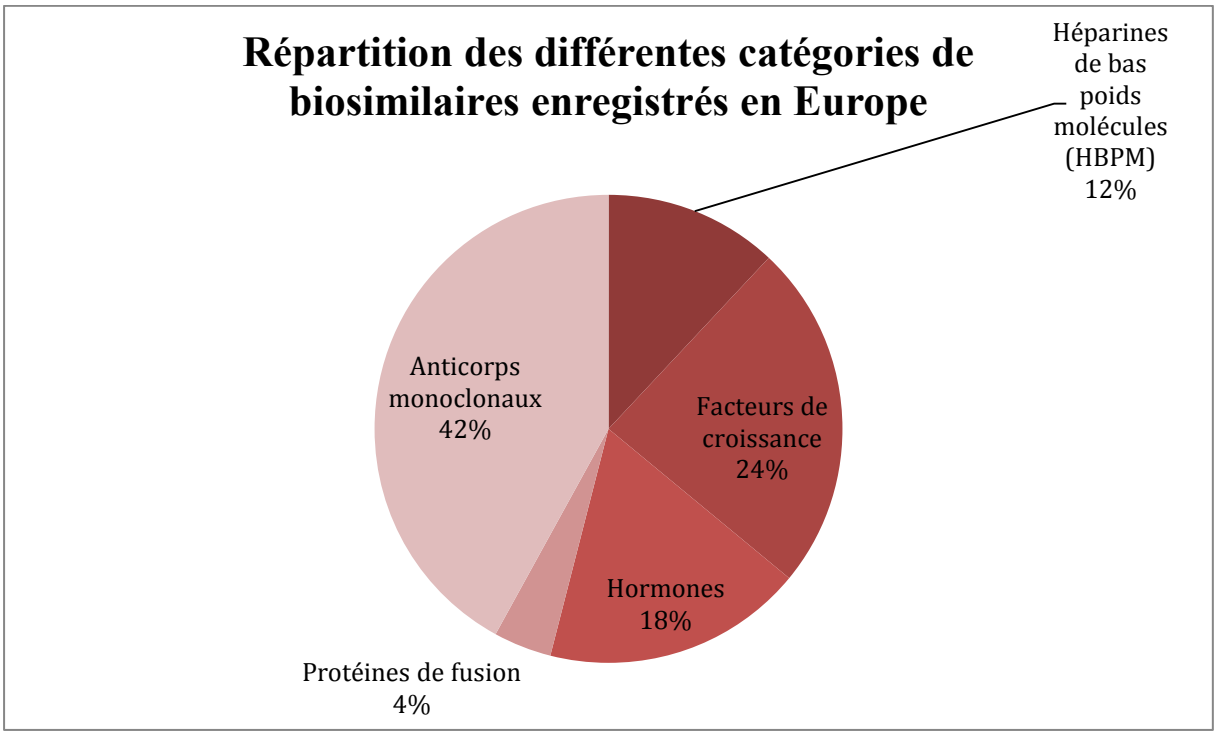


Figure 4 : Répartition des biosimilaires enregistrés en Europe (au 15 septembre 2018)

Nous pouvons ainsi constater que la plupart des biosimilaires sont des protéines et notamment des anticorps monoclonaux (42%), des facteurs de croissance (24%) et des hormones (18%).

Sur la Figure 5, nous pouvons observer que c'est seulement à partir de 2006 que la première hormone biosimilaire a été autorisée en Europe. Pendant les quatre années suivantes, les fabricants développent les premiers biosimilaires de facteurs de croissances qui apparaissent

en masse. A partir de 2013, ces facteurs de croissances laissent place aux premiers biosimilaires de type anticorps monoclonaux, puis aux premières héparines de bas poids moléculaires, et on observe ensuite une réapparition des hormones biosimilaires à partir de 2017.

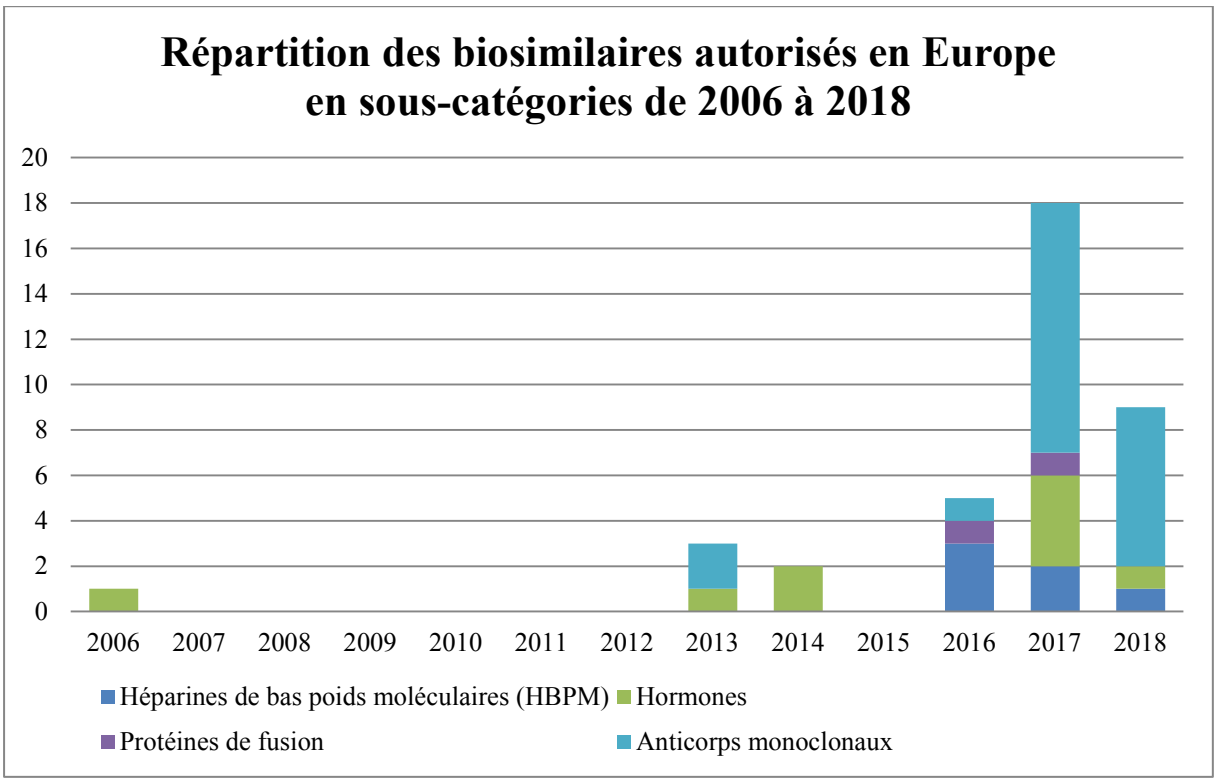


Figure 5 : Répartition des biosimilaires autorisés en Europe en sous-catégories de 2006 à 2018

Les différentes catégories, sous-catégories et le nom des substances actives des médicaments biologiques de référence et leurs biosimilaires autorisés en Europe ainsi que les différentes procédures d'enregistrement sont présentés ci-après :

- **Polysaccharides**
  - ✓ Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
    - *Enoxaparin sodium*

Médicament de référence :

Clexane® est le médicament de référence utilisé pour le développement des médicaments biosimilaires mentionnés ci-après. Il a obtenu une AMM le 22/10/1990 et enregistré via une

procédure nationale au Royaume-Uni et dont le titulaire de l'AMM est Sanofi Aventis, Surrey, United Kingdom. Clexane est également disponible sous d'autres noms de marques comme Lovenox® en France.

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine,
Code ATC : B01AB05

Indications thérapeutiques :
Clexane® est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, dans le traitement de l'angor instable et certains types d'infarctus du myocarde. Il est également indiqué en prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Inhixa® **(enoxaparin sodium)**	EMEA/H/C/004264	centralisée	Techdow Europe AB	15/09/2016
Thorinane® **(enoxaparin sodium)**	EMEA/H/C/003795	centralisée	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Enoxaparin Becat® **(enoxaparin sodium)**	DE/H/5020/001-007/DC	décentralisée	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A	24/02/2017
Crusia® **(enoxaparin sodium)**	DE/H/5021/001-007/DC	décentralisée	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A	24/02/2017
Enoxaparin Chemi® **(enoxaparin sodium)**	UK/H/5798/001-007/DC	décentralisée	Chemi S.p.A.	08/03/2018
Enoxaparin Sanofi® **(enoxaparin sodium)**	-	nationale	Sanofi Aventis France	22/04/2016

Protéines

- ✓ Facteurs de croissance
  - *Epoetin (alfa et zeta)*

Médicament de référence :

Eprex® (époétine alfa) a obtenu une AMM le 09/02/1994 par le laboratoire Janssen Cilag via une procédure de reconnaissance mutuelle.

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations anti-anémiques, érythropoïétine

Code ATC : B03XA01

Indications thérapeutiques :

Eprex® est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée ou non à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les adultes. Il est aussi indiqué chez les adultes pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels dans certaines conditions, et chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologue.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Abseamed® **(epoetin alfa)**	EMEA/H/C/000727	centralisée	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit® **(epoetin alfa)**	EMEA/H/C/000725	centralisée	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal® **(epoetin alfa)**	EMEA/H/C/000726	centralisée	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit® **(epoetin zeta)**	EMEA/H/C/000872	centralisée	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo® **(epoetin zeta)**	EMEA/H/C/000760	centralisée	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007

- *Filgrastim*

Médicament de référence :

Neupogen® a été autorisé le 15/07/1991 via une procédure de reconnaissance mutuelle, dont le titulaire de l'AMM est Amgen Europe BV.

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de croissance leucocytaire

Code ATC : L03AA02

Indications thérapeutiques :

Neupogen est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne, et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

Il est aussi indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant et dans le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) à un stade avancé.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Ratiograstim® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/000 825	centralisée	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/000 827	centralisée	Teva GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/000 918	centralisée	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/000 917	centralisée	Sandoz GmbH	06/02/2009
Nivestim® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/001 142	centralisée	Pfizer Europe MA EEIG	08/06/2010

Grastofil® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/002150	centralisée	Apotex Europe BV	18/10/2013
Accofil® **(filgrastim)**	EMEA/H/C/003956	centralisée	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014

- ✓ Hormones
  - *Follitropin alfa*

Médicament de référence :

GONAL-f® a obtenu sa première AMM le 20/10/1995, dont le titulaire de l'AMM est Merck Serono Europe Limited, via une procédure centralisée.

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines,

Code ATC : G03GA05

Indications thérapeutiques :

Chez la femme adulte :

GONAL-f est utilisé chez la femme adulte dans l'anovulation, la stimulation de la croissance folliculaire multiple chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.

Gonal-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

Chez l'homme adulte :

Gonal-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Ovaleap® **(follitropin alfa)**	EMEA/H/C/002608	centralisée	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Bemfola® **(follitropin alfa)**	EMEA/H/C/002615	centralisée	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014

- *Insulin glargine*

Médicament de référence :

Lantus® a obtenu son AMM le 09/06/2000 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action.

Code ATC : A10AE04

Indication thérapeutique :

Lantus est indiqué dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Abasaglar® **(previously Abasria)** **(insulin glargine)**	EMEA/H/C/002835	centralisée	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Lusduna® **(insulin glargine)**	EMEA/H/C/004101	centralisée	Merck Sharp & Dohme B.V	04/01/2017
Semglee® **(insulin glargine)**	EMEA/H/C/004280	centralisée	Mylan S.A.S	23/03/2018

- *Insulin lispro*

Médicament de référence :

Humalog® a été autorisé via une procédure centralisée le 30/04/1996 et dont le titulaire est Eli Lilly Nederland B.V.

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables d'action rapide.

Code ATC : A10AB04

Indication thérapeutique :

Il est utilisé dans le traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Insulin lispro Sanofi® **(insulin lispro)**	EMEA/H/C/004303	centralisée	Sanofi-aventis groupe	19/07/2017

- *Somatropin (hormone de croissance)*

Médicament de référence :

Genotropin® a été autorisé en Europe en 1988 et dont le titulaire de l'AMM est Pfizer.

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues

Code ATC : H01AC01

Indications thérapeutiques :

Genotropin® est indiqué dans le traitement des retards de croissance liés à différentes causes (déficit somatotrope, ou à un syndrome de Turner, ou à une insuffisance rénale chronique ou chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel etc..) ou le syndrome de Prader-Willi.

Chez l'adulte, il est utilisé dans le traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Omnitrope® **(somatropin)**	EMEA/H/C/000607	centralisée	Sandoz GmbH	12/04/2006

- *Teriparatide*

Médicament de référence : Forsteo® a été autorisé le 10/06/2003 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Eli Lilly Nederland B.V.

Classe pharmacothérapeutique : Homéostasie du calcium, hormones parathyroïdiennes et analogues,
Code ATC : H05AA02.

Indications thérapeutiques :
Forsteo® est indiqué chez les adultes dans le :

- Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine.
- Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Terrosa® **(teriparatide)**	EMEA/H/C/003916	centralisée	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Movymia® **(teriparatide)**	EMEA/H/C/004368	centralisée	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017

- ✓ Protéines de fusion
  - *Etanercept*

Médicament de référence :

Enbrel® a obtenu son AMM le 03/02/2000 via la procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Pfizer Limited (United Kingdom).

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α),

Code ATC : L04AB01

Indications thérapeutiques :

Enbrel est approuvé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des rhumatismes psoriasiques, spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique), le psoriasis en plaques et l'arthrite idiopathique juvénile.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Benepali® **(etanercept)**	EMEA/H/C/004007	centralisée	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Erelzi® **(etanercept)**	EMEA/H/C/004192	centralisée	Sandoz GmbH	23/06/2017

- ✓ Anticorps monoclonaux
  - *Adalimumab*

Médicament de référence :

Humira® a été autorisé le 08/09/2003 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est AbbVie Ltd.

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

Code ATC : L04AB04

Indications thérapeutiques :

Humira est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique), des rhumatismes psoriasiques, le psoriasis, l'hidrosadénite suppurée, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, l'uvéite, l'arthrite juvénile idiopathique.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Amgevita® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004212	centralisée	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Solymbic® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004373	centralisée	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Imraldi® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004279	centralisée	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	24/08/2017
Cyltezo® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004319	centralisée	Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
Hefiya® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004865	centralisée	Sandoz GmbH	26/07/2018
Halimatoz® **(adalimumab)**	EMEA/H/C/004866	centralisée	Sandoz GmbH	26/07/2018

- *Bevacizumab*

Médicament de référence :

Avastin® a été autorisé le 12 /01/2005 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Roche Registration GmbH.

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs; agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,

Code ATC : L01XC07.

Indications thérapeutiques :

Avastin® est indiqué en traitement en première ligne ou en association à d'autres médicaments chez les patients adultes atteints

- de cancer colorectal métastatique,
- de cancer du sein métastatique,
- de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde,
- de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR,
- de cancer du rein avancé et/ou métastatique,
- du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif,
- chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Mvasi® **(bevacizumab)**	EMEA/H/C/004728	centralisée	Amgen Europe B.V.	15/01/2018

- *Infliximab*

Médicament de référence :

Remicade® a été autorisé le 13/08/1999 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Janssen Biologics B.V.

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF α),

Code ATC : L04AB02.

Indications thérapeutiques :

Remicade est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, la spondyloarthrite ankylosante, des rhumatismes psoriasiques, le psoriasis.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Inflectra® **(infliximab)**	EMEA/H/C/002778	centralisée	Pfizer Europe MA EEIG	10/09/2013
Remsima® **(infliximab)**	EMEA/H/C/002576	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Flixabi® **(infliximab)**	EMEA/H/C/004020	centralisée	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	26/05/2016
Zessly® **(infliximab)**	EMEA/H/C/004647	centralisée	Sandoz GmbH	18/05/2018

- *Rituximab*

Médicament de référence :

MabThera® a obtenu son AMM le 02/06/1998 via une procédure centralisée et dont le titulaire de l'AMM est Roche Registration Ltd.

Groupe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,
Code ATC : L01XC02

Indications thérapeutiques :

MabThera® est indiqué dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique, de la polyarthrite rhumatoïde et de la granulomatose avec polyangéite microscopique.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Truxima® **(rituximab)**	EMEA/H/C/004112	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Rixathon® **(rituximab)**	EMEA/H/C/003903	centralisée	Sandoz GmbH	15/06/2017
Riximyo® **(rituximab)**	EMEA/H/C/004729	centralisée	Sandoz GmbH	15/06/2017
Blitzima® **(rituximab)**	EMEA/H/C/004723	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Ritemvia® **(rituximab)**	EMEA/H/C/004725	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituzena® **(previously Tuxella) (rituximab)**	EMEA/H/C/004724	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017

- *Trastuzumab*

Médicament de référence :

Herceptin® a été autorisé le 28/08/2000 via une procédure centralisée et dont le titulaire est Roche Registration Limited.

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,

Code ATC : L01XC03

Indications thérapeutiques :

Herceptin® est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique, ainsi que le traitement du cancer gastrique métastatique.

Nom de marque (DCI)	Numéro d'AMM	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Date d'AMM
Ontruzant® **(trastuzumab)**	EMEA/H/C/004323	centralisée	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	15/11/2017
Herzuma® **(trastuzumab)**	EMEA/H/C/002575	centralisée	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	09/02/2018
Kanjinti® **(trastuzumab)**	EMEA/H/C/004361	centralisée	Amgen Europe B.V.	16/05/2018
Trazimera® **(trastuzumab)**	EMEA/H/C/004463	centralisée	Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018

Tableau comparatif des différents statuts des médicaments : [10] [11]

	Médicament biologique de référence	Médicament biologique similaire ou biosimilaire	Médicament générique
Base légale	Article 8(3) de la Directive 2001/83/CE	Article 10(4) de la Directive 2001/83/CE	Article 10(2)b de la Directive 2001/83/CE
Procédure d'enregistrement en Europe	Centralisée la plupart du temps sauf pour les médicaments autorisés avant 1995	Dépendant du champ d'application où se trouve la substance active	Dépendant du champ d'application où se trouve la substance active
Taille de molécules / Caractérisation	Volumineuse, structures complexes	Volumineuse, structures complexes	Petites tailles
Voie de synthèse	Synthèse biologique à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant	Synthèse biologique à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant	Synthèse chimique
Procédé de fabrication	Impossible d'assurer une copie identique	Impossible d'assurer une copie identique	Copie identique possible
Similarité	Non applicable	Similarité biologique et clinique (profil toxicologique et clinique similaires)	Bioéquivalence
Développement	Essais cliniques : Phase I/II/III	Essais cliniques Phase I/II/III (non infériorité vs médicament de référence)	Etude de biodisponibilité (Phase I)

Etudes comparatives	Non applicable	Etudes comparatives de qualité, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, études de sécurité et d'efficacité	Etudes de bioéquivalences pharmacocinétiques
Indications thérapeutiques	Selon les études cliniques réalisées	Extrapolation des indications possibles si une indication du médicament de référence a été démontrée par les études cliniques	Extrapolation des indications possibles
Stabilité	Plus sensible aux changements d'environnement (plus facile à détruire)	Plus sensible aux changements d'environnement (plus facile à détruire)	Plus stable
Immunogénicité	Fort potentiel immunogène	Fort potentiel immunogène	Faible potentiel immunogène

II. Le développement d'un médicament biosimilaire

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique contenant une version de la substance active d'un médicament biologique de référence qui est déjà enregistré ou non dans l'Espace économique européen (EEE). [12]

Le dossier d'enregistrement du médicament biologique de référence en Europe est basé sur 4 principales parties : la qualité pharmaceutique, les études non-cliniques, les études cliniques et le plan de gestion des risques comme on peut le voir sur le schéma de la Figure 6 ci-dessous.

Le développement d'un biosimilaire s'appuie sur le concept de la biosimilarité, c'est-à-dire la démonstration de la haute similarité du médicament biosimilaire par rapport à son médicament biologique de référence.

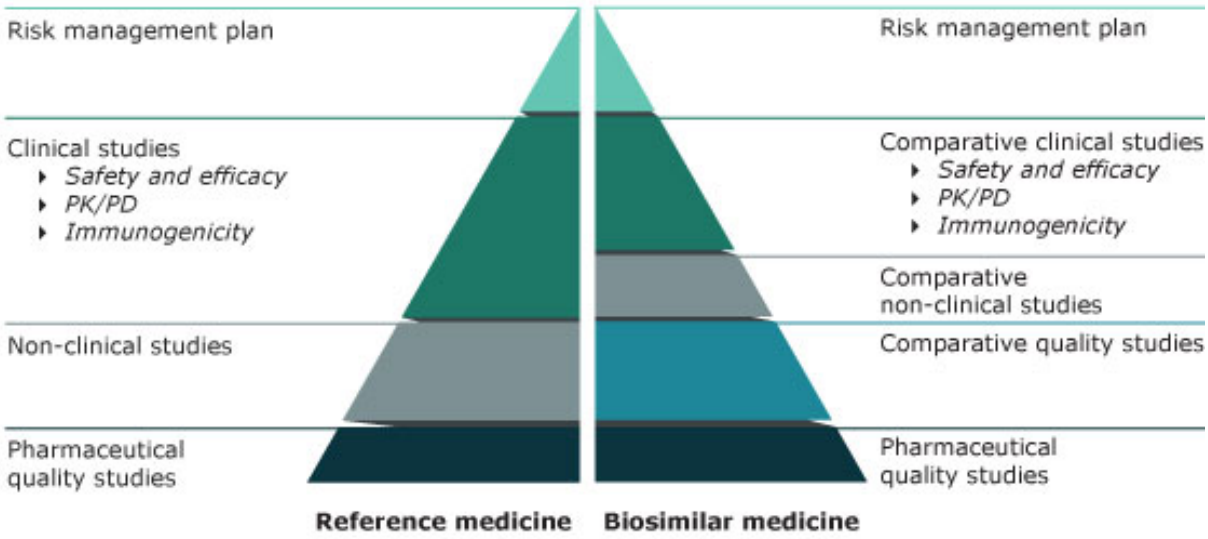


Figure 6 : Comparaison des données requises pour l'enregistrement d'un biosimilaire versus son médicament biologique de référence [10]

Son développement s'appuie sur les données disponibles du médicament biologique de référence mais il aura son propre dossier d'enregistrement qui est composé des parties suivantes :

- Des études de qualité pharmaceutique réalisées uniquement avec le biosimilaire ;
- Des études comparatives de qualité, non-cliniques et cliniques entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence ;
- Un plan de gestion des risques.

Ces études comparatives entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence sont particulièrement importantes puisqu'elles constituent la base du développement du biosimilaire et s'effectuent étape par étape comme décrit ci-dessous dans la Figure 7.

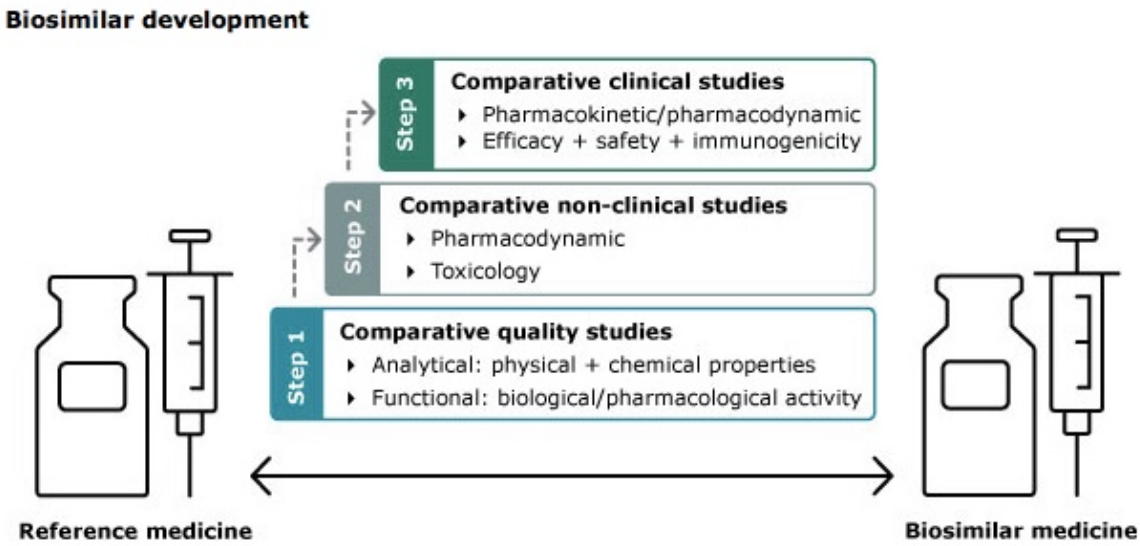


Figure 7 : Développement d'un biosimilaire : comparative et progressant par étapes [10]

La première étape est la démonstration de la similarité au niveau de la qualité et qui doit s'établir sur la structure physico-chimique, l'activité biologique/pharmacologique du médicament biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence.

Sur le plan non-clinique, des études *in vitro* sont généralement nécessaires pour montrer la similarité entre les deux médicaments et les études *in vivo* chez les animaux sont réalisées au cas par cas. Si les études *in vitro* ne permettent pas de démontrer la similarité entre les deux médicaments, ainsi les études *in vivo* chez les animaux seront nécessaires pour confirmer les hypothèses des résultats obtenus lors des études *in vitro*.

Enfin, sur le plan clinique en termes d'efficacité et de sécurité, le médicament biosimilaire devra démontrer qu'il agit de la même manière que le médicament biologique de référence. Ainsi, il devra démontrer qu'il est aussi efficace que le médicament biologique de référence et non supérieur à celui-ci. Ses effets indésirables et son profil immunogénétique devront être similaires à ceux du médicament de référence. Toutefois, il est possible de développer un biosimilaire entraînant des effets indésirables atténués par rapport à ceux du médicament de référence.

Dans la plupart des cas, les études cliniques ne sont pas répétées pour toutes les indications thérapeutiques. De ce fait, si la comparabilité entre le biosimilaire et le médicament de référence est démontrée dans l'une des indications thérapeutiques du médicament de référence alors le médicament biosimilaire pourra prétendre à l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à toutes les autres indications thérapeutiques obtenues par le médicament de référence.
L'ensemble de ces études a pour but de démontrer leur similarité et d'exclure toutes les différences significatives entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

A. Choix du médicament biologique de référence

Afin de développer un médicament biosimilaire, le demandeur doit choisir le type de médicament biologique qu'il souhaite fabriquer et déterminer le médicament biologique de référence correspondant, qu'il soit enregistré dans l'Espace économique européen ou non. Sur cette base, il pourra alors s'intéresser aux données du médicament biologique de référence sur lesquelles il établira sa stratégie de développement du médicament biosimilaire.

Cadre réglementaire :

- Guideline on similar biological medicinal products – CHMP/437/04/Rev1 [12]
- Notice to Applicant - VOLUME 2A - Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTORISATION

A.1.1 Médicament biologique de référence déjà autorisé dans l'Espace économique européen

Lorsque le demandeur se base sur un médicament biologique de référence déjà autorisé dans l'EEE pour développer son médicament biosimilaire, il doit s'appuyer sur toutes les données présentes dans le dossier d'AMM du médicament biologique de référence comme mentionné dans l'Article 8 de la Directive 2001/83/EC.

Pour démontrer la comparabilité de ces deux produits biologiques, le demandeur devra étudier leur similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité en utilisant un lot à échelle commerciale de chaque produit. [12]

A.1.2 Médicament biologique de référence non autorisé dans l'Espace économique européen

Dans certains cas, il est possible d'utiliser un médicament biologique de référence non autorisé dans l'EEE en tant que comparateur dans le but de faciliter le développement des médicaments biosimilaires et ainsi éviter la répétition des études cliniques.
Cette condition sera seulement possible en obtenant l'accord des autorités de santé au préalable, sur la base de la similarité des normes réglementaires utilisées dans le dossier d'AMM et imposées par l'EMA, comme les standards ICH des pays faisant partie du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ou « International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use »).

Néanmoins, l'utilisation d'un comparateur non autorisé dans l'EEE et d'un comparateur autorisé dans l'EEE est possible pour le développement du « Quality Target Product Profile » ou profil qualité du produit cible du biosimilaire. Dans ce cas, le demandeur aura la responsabilité de fournir les données des études cliniques et des études non-cliniques réalisées avec le comparateur non autorisé dans l'EEE ainsi que les justifications appropriées pour être dispensé de la comparaison entre le biosimilaire et le comparateur déjà enregistré dans l'EEE. D'un point de vue scientifique, il est indispensable de fournir les données des études analytiques ainsi que les données des études d'extrapolation cliniques (ou « clinical bridging studies ») de pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques comparant ainsi le médicament biosimilaire, le comparateur non autorisé dans l'EEE et le comparateur autorisé dans l'EEE. [12]

B. Partie Qualité

Cadre réglementaire :

- Guideline on similar biological medicinal products – CHMP/437/04/Rev1 [12]
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues - EMA/CHMP/BWP/247713/2012 [13]

B.1 Détermination du profil Qualité du biosimilaire cible

Le but d'un développement d'un médicament biosimilaire est de démontrer premièrement la forte similarité du profil qualité du produit fini biosimilaire comparé à celui du médicament biologique de référence.
De ce fait, « le Profil Qualité du Produit Cible » (ou QTPP = Quality Target Product Profile) du médicament biosimilaire permet de cibler le profil qualité attendu du biosimilaire par rapport à son médicament biologique de référence. Pour cela, il doit être déterminé à partir des données disponibles du médicament biologique de référence et de son procédé de fabrication. Le profil qualité du médicament biologique de référence servira de base pour la détermination du QTPP et ainsi que pour le développement du médicament biosimilaire et son procédé de fabrication. Une fois le QTPP établi, il permettra ensuite de déterminer la composition de la substance active du médicament biologique similaire souhaitée qui devra contenir une version de la substance active du médicament biologique de référence. La substance active du médicament biosimilaire n'étant pas identique à celle de son médicament biologique de référence, il est possible qu'elle soit produite avec quelques variabilités au niveau de sa composition, de ses formes (exemple : isoformes pour une protéine) ou encore des impuretés. Par conséquent, le procédé de fabrication du médicament biosimilaire sera donc différent de celui du médicament biologique de référence. [12][13]

La formulation du médicament biosimilaire doit être choisie en prenant en compte la stabilité du produit, la compatibilité soit l'interaction avec les excipients, les diluants et les matériaux de conditionnement, l'activité et le dosage de la substance active. Cependant, il n'est pas obligatoire qu'elle soit identique au médicament biologique de référence. Toute différence de formulation par rapport au médicament biologique de référence devra être justifiée par le

fabricant notamment en ce qui concerne l'impact potentiel du biosimilaire sur l'efficacité et la sécurité.

Tous ces aspects qualité doivent faire l'objet d'un exercice de comparabilité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Cette comparabilité commence par une caractérisation physico-chimique et de l'activité biologique du biosimilaire, puis une étude du produit sur le plan immunochimique, tout en considérant l'étude de la pureté de la substance active et de ses impuretés.

Les méthodes et les normes utilisées permettant de caractériser et détecter les différences sur les aspects qualités doivent être qualifiées et si possible basées sur la Pharmacopée Européenne et l'Organisation Mondiale de la Santé.

B.2 Etudes qualité comparatives

L'objectif des études qualité comparatives est de comparer le biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence et d'étudier leur similarité au niveau :

- **Analytique** : caractériser les propriétés physiques et chimiques
- **Fonctionnel** : observer l'activité biologique et pharmacologique

B.2.1 Médicament biologique de référence

Le choix et les caractéristiques du médicament biologique de référence utilisé dans les études qualité comparatives doivent être clairement identifiés (exemple : nom du médicament, forme pharmaceutique, formulation, dosage, origine du médicament biologique de référence, numéro et âge des lots etc..). L'utilisation de plusieurs lots de médicament biologique de référence dans ces études permettra d'étudier un profil qualité représentatif et ainsi générer des données comparatives robustes entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence. [12] [13]

B.2.2 Propriétés physico-chimiques

La caractérisation physico-chimique du biosimilaire englobe la détermination de la composition de la molécule, ses propriétés physiques, les différentes structures d'une molécule avec l'aide de méthodes appropriées.

Par exemple, pour une protéine, il faut déterminer plusieurs structures qui sont les suivantes :

- **La structure primaire :**

Elle correspond à la séquence en acides aminés. Dans le cas d'un médicament biosimilaire, sa séquence d'acides aminés cible doit être la même que celle du produit de référence.
Le N et C-terminal de cette séquence d'acides aminés devront être comparés.

- **La structure secondaire :**

Cette structure décrit les arrangements locaux des acides aminés stabilisés par des liaisons hydrogène et pouvant être les hélices α, les feuillets β, les tonneaux β, ou les coudes.

- **La structure tertiaire :**

Il s'agit du repliement de la protéine soit le résultat des différentes interactions de la structure secondaire comme la formation d'un cœur hydrophobe, des liaisons salines, des liaisons hydrogène, des ponts disulfure et/ou des modifications post-traductionnelles.
Toutes interactions, toutes modifications doivent être quantifiées et comparées et les variabilités intrinsèques ou liées aux systèmes d'expressions devront être décrites.
La présence et l'ampleur des modifications post-traductionnelles (glycosylation, oxydation, désamination, coupure) doivent être caractérisées de façon appropriée.
Si la protéine est glycosylée, la comparaison doit se faire au niveau de son profil glycane, des structures carbohydrates, les modèles des sites spécifiques de glycosylations ainsi que les sites occupés.

- **La structure quaternaire :**

Enfin, cette dernière structure décrit le complexe résultant de l'assemblage de plusieurs molécules de protéines pour former un complexe protéique unique.

En revanche, en qui concerne un polysaccharide, il sera nécessaire de caractériser ce polymère et son nombre d'oses ou monosaccharides liés entre eux par des liaisons osidiques.

Toutes les différences détectées entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence doivent être justifiées avec le respect du modèle micro-hétérogène du médicament biologique de référence.

B.2.3 Activité biologique

La deuxième grande étape de cette comparabilité est d'étudier les propriétés biologiques du biosimilaire et de les comparer à celles de son médicament biologique de référence.
L'activité biologique est la capacité du produit d'induire un effet biologique défini.
Selon les propriétés biologiques du produit, il existe plusieurs tests biologiques pour mesurer l'activité biologiquement comme le test de la liaison à son récepteur/ligand, les tests enzymatiques, le dosage cellulaire, le dosage fonctionnel dont les limites doivent être prises en compte. Ainsi, l'utilisation de ces différents tests pouvant être complémentaires est à prendre en considération comme par exemple des dosages séparés pour évaluer les liaisons et les activations des récepteurs.
Par ailleurs, il est important de démontrer que ces tests soient sensibles, spécifiques, et suffisamment discriminatoires pour valider les résultats de ces tests biologiques tout en se conformant aux requis de la Pharmacopée européenne. Ces résultats doivent être, si possible, exprimés en unité d'activités calibrées en tenant compte des étalons de référence internationale ou nationale. [13]

B.2.4 Propriétés immunochimiques

Cadre réglementaire :

- Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006) [14]
- Guideline on Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010) [15]

Comme les protéines recombinantes humanisées sont reconnues par l'organisme animal comme des protéines exogènes, il est très difficile de prévoir l'immunogénicité potentielle chez l'humain. [13] C'est pourquoi, les études non-cliniques comparatives *in vitro* ou *in vivo* entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence ayant pour but de prévoir l'immunogénicité chez les humains ne sont généralement pas requises. Cependant, les technologies émergentes comme les modèles *in silico*, *in vitro* et *in vivo* peuvent être utilisées en tant qu'outils de développement afin de faire une première estimation du risque d'immunogénicité clinique.

B.2.5 Pureté et Impuretés

Cadre réglementaire :

- Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products - EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 [16]

La substance active et le produit fini doivent être contrôlés suite à leur fabrication. Ce contrôle s'effectue par la détermination de leur profil de pureté et d'impuretés.
Les profils de pureté de la substance active et d'impuretés du biosimilaire et du médicament biologique de référence doivent être comparés qualitativement et quantitativement par une combinaison de méthodes analytiques appropriées.
Cette comparaison inclut l'identification des voies de dégradations spécifiques (oxydation, désamination, agrégation) du biosimilaire et les modifications post-traductionnelles potentielles des protéines si applicable. Pour supporter le profil des voies de dégradation du médicament biologique de référence et du biosimilaire, la comparaison des attributs qualités pertinents des deux produits, et testés à des temps sélectionnés ainsi que les conditions de

stockage (accélérées ou condition de stress) peuvent être utilisées. Pour réaliser ces tests de comparabilité, il devra être mentionné l'âge et la durée de vie du médicament de référence au moment du test. [13]

Les impuretés peuvent être issues de la matière première biologique et/ou suite à la fabrication du produit fini du biosimilaire. Les impuretés liées aux procédés de fabrication (les protéines de la cellule hôte, l'ADN de la cellule hôte, les réactifs, les impuretés) diffèrent qualitativement d'un procédé de fabrication à un autre.
Ces impuretés pouvant être des substances connues, potentiellement caractérisées ou des substances non identifiées, doivent être qualifiées et quantifiées afin de déterminer s'il existe des risques potentiels liés à ces impuretés.
Le niveau des impuretés doit être maintenu au plus bas, constituant la meilleure stratégie pour minimiser les risques par rapport à ceux du médicament biologique de référence.

Exemple : Cas d'Alpheon®, un interferon-alfa-2a humain recombinant et dossier d'enregistrement soumis par la fabricant BioPartners GmbH le 22 Décembre 2003. [17]
Une opinion négative a été émise par le CHMP pour l'octroi de l'AMM de ce biosimilaire le 28 Juin 2006, en raison des carences identifiées et des différences quantitatives et qualitatives dans le profil des impuretés. Ainsi, en se basant sur le dossier de qualité soumis, le CHMP n'a pas pu conclure à la comparabilité d'Alpheon et de Roferon-A (médicament biologique de référence).

B.3 Spécifications

Cadre réglementaire :

- ICH Q6B Guideline: Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products - CPMP/ICH/365/96[18]
- ICH Q2(R1) Guideline validation of analytical procedures: Text and Methodology[19]

Pour contrôler la qualité de la substance active et du produit fini, des tests sont définis pour évaluer leurs conformités, aussi appelés des « spécifications ». La sélection de ces tests est basée sur la recommandation ICH Q6B permettant au demandeur de déterminer les tests à effectuer selon le profil qualité du produit.
En général, ces tests sont réalisés à partir des tests figurant à la Pharmacopée européenne et sont composés de l'identification/aspect du produit fini, du dosage de la substance active et de ses différentes impuretés, des tests microbiologiques sur les bactéries et les champignons.
(cf. Annexe 1 : Les propriétés physicochimiques selon les spécifications ICH Q6B)

B.4 Stabilité

Cadre réglementaire :

- ICH Q1A (R2) guideline stability testing of new drug substances and products [20]
- ICH Q5C guideline: Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products - CPMP/ICH/138/95 [21]
- Guidance on in-use stability testing of human medicinal product - CPMP/QWP/2934/99 [22]

L'objectif des études de stabilité est de fournir des preuves sur la qualité de la substance active et/ou du produit fini qui varient de façon réelle avec le temps sous l'influence de facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, la lumière et d'établir ainsi la durée de conservation et les conditions de stockage recommandées du produit.

Chaque pays n'ayant pas les mêmes zones climatiques, les autorités de santé requièrent des études de stabilités menées suivant des conditions climatiques représentatives de leur pays.
Pour cela, la ligne directrice ICH Q5C a été développée pour permettre aux fabricants de produits biologiques d'effectuer leurs études de stabilités selon la zone climatique et les conditions environnementales dans les pays où l'enregistrement du produit est souhaité. Cette ligne directrice regroupe toutes les informations nécessaires à la réalisation de ces études notamment la périodicité des prélèvements des données de stabilité pendant toute la durée de ces études (cf Tableau 1).

Il existe généralement 3 types d'études :

- Etude de stabilité à long terme :

  Elle se réalise à partir du temps initial et une périodicité de : 0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36 mois pour une durée de conservation à 36 mois par exemple.

- Etude de stabilité en condition intermédiaire

  Ces études sont envisagées lorsque les études de stabilité en condition accélérée ont démontré des changements significatifs, ainsi il est recommandé de les réaliser à 4 points de temps soit à : 0, 6, 9, 12 mois.

- Etude de stabilité en condition accélérée

  Elle se réalise généralement pour une périodicité de : 0, 3, 6 mois.

Tableau 1 : Requis des études de stabilités

Zone climati-que	Conditions des études de stabilités	Nombre de lots minimum	Données de stabilité minimum à soumission
Zone I	21°C ± 2°C / 45% RH ± 5%RH	3	_ 6 mois à long terme 25°C ± 2°C /60% RH ± 5%RH _ 6 mois en conditions intermédiaires 30°C ± 2°C /65% RH ± 5%RH Ou _ 6 mois en conditions accélérés 40°C ± 2°C /75% RH ± 5%RH
Zone II	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5%RH	3	_ 6 mois à long terme 25°C ± 2°C /60% RH ± 5%RH _ 6 mois en conditions intermédiaires 30°C ± 2°C /65% RH ± 5%RH Ou _ 6 mois en conditions accélérés 40°C ± 2°C /75% RH ±
Zone III	30°C ± 2°C / 35% RH ± 5%RH	3	_ 6 mois à long terme 30°C ± 2°C /35% RH ± 5%RH _ 6 mois en conditions accélérés 40°C ± 2°C /75% RH ± 5%RH
Zone IV A	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%RH	3	_ 6 mois à long terme 30°C ± 2°C /65% RH ± 5%RH _ 6 mois en conditions accélérés 40°C ± 2°C /75% RH ± 5%RH
Zone IV B	30°C ± 2°C / 75% RH ± 5%RH	3	_ 6 mois à long terme 30°C ± 2°C /75% RH ± 5%RH _ 6 mois en conditions accélérés 40°C ± 2°C /75% RH ± 5%RH

La durée de vie du produit revendiquée doit être justifiée en apportant des données de stabilité complètes obtenues avec le biosimilaire.
Des études de stabilité comparatives en temps réel et dans des conditions réelles entre le médicament biosimilaire et le produit de référence ne sont pas requises.

Exemple : Cas d'Alpheon®, un interferon-alfa-2a humain recombinant et dossier d'enregistrement soumis par la fabricant BioPartners GmbH le 22 Décembre 2003.
L'opinion négative émise par le CHMP pour l'octroi de l'AMM de ce biosimilaire le 28 Juin 2006, nous montre l'importance de ces études stabilité avec le biosimilaire, dont les raisons de ce refus sont les suivantes [17]:

- Substance active

Les données de stabilité disponibles et représentatives de la substance médicamenteuse étaient insuffisantes et une durée de conservation ne peut être attribuée.

- Produit fini

Le processus de fabrication d'Alpheon n'a pas été correctement validé.
Les données disponibles sur la stabilité, représentatives du produit pharmaceutique commercial prévu, étaient insuffisantes et une durée de conservation ne peut être attribuée.

En cas de changement dans le procédé de fabrication du biosimilaire, il existe une ligne directrice permettant au demandeur de l'AMM de suivre les recommandations suite à ce changement dans la guideline ICH Q5E [23].
Si un changement de procédé de fabrication est réalisé pendant le développement du biosimilaire, une évaluation de la comparabilité doit être réalisée comme décrit dans la guideline ICH Q5E.
La stabilité du biosimilaire doit être déterminée selon la guideline ICH Q5C [21]. Aucune revendication concernant la comparabilité de la stabilité ne pourra être extrapolée vers le produit de référence, il faudra fournir toutes les données nécessaires correspondant au biosimilaire.

Exemple : Cas de Solumary®, une insuline (dont le médicament biologique de référence est Humulin®) et de son dossier d'enregistrement soumis par le fabricant Marvel Lifesciences

Ltd. Une opinion négative a été émise par le CHMP pour l'octroi de l'AMM de ce biosimilaire le 29 Novembre 2015 pour les raisons suivantes [24]:
La principale problématique décelée par le CHMP était que le fabricant n'avait pas défini le procédé de fabrication de Solumary avec des détails suffisants. Ainsi, il n'était pas possible de montrer que les lots de Solumary utilisés dans les études cliniques étaient représentatifs des lots destinés à la commercialisation, ni même que sa qualité était comparable à celle d'Humulin.

Ainsi, il est important de fournir un module 3 complet (partie Qualité) du dossier d'AMM décrivant la structure physico-chimique, le procédé de fabrication, les spécifications et les données de stabilités de la substance active et de produit fini comme défini dans l'Annexe I de la Directive 2001/83/EC. Une étude complémentaire de comparabilité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence au niveau de la qualité est également requise dans la section 3.2.R du module 3.

C. Partie Non-clinique

Cadre réglementaire :

- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 - [25]
- Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues - EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 - [26]
- ICH guideline S6(R1) - Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998). [27]
- ICH S6 (R1) : Harmonised Tripartite Guideline on Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals [28]

Après avoir comparé les données résultant des études qualité analytiques entre le biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence, l'étape suivante est de réaliser les études non-cliniques pharmaco-toxicologiques *in vitro* en premier puis de déterminer la nécessité d'étendre ces études non-cliniques *in vivo* chez les animaux et de les réaliser si nécessaire pour évaluer la comparabilité des deux produits.
Les études non-cliniques doivent être conduites dans le respect des principes des Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) et elles doivent être réalisées avant l'initiation des études cliniques.

Ces études non-cliniques se réalisent en trois étapes qui sont les suivantes :

1. Les études pharmaco-toxicologiques *in vitro*
2. Détermination de la nécessité de réaliser des études *in vivo* chez les animaux
3. Les études *in vivo* chez les animaux

C.1 Etudes non-cliniques comparatives

C.1.1 Etudes *in vitro*

Les études non-cliniques *in vitro* servent à évaluer les différences potentielles de l'activité biologique entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence.
Ces études non-cliniques doivent inclure les analyses sur la [25]:

- ✓ Liaison sur la ou les cible(s) connues et impliquées sur les effets pharmaco-toxicologiques et/ou pharmacocinétiques du médicament de référence.
- ✓ Transduction du signal et activité/viabilité fonctionnelle des cellules connues sur les effets pharmaco-toxicologiques du médicament de référence.

Ces études doivent être suffisamment sensibles, spécifiques et discriminatoires pour confirmer que les différences observées dans les études analytiques ne sont pas cliniquement pertinentes. Ces études doivent comparer la relation entre l'activité, la concentration et la liaison à la ou les cible(s) pharmacologiques(s) d'un médicament biosimilaire et celle du médicament biologique de référence sur la cible pharmacologique, couvrant ainsi une gamme de concentrations où les différences potentielles les plus sensibles sont détectées.
Le nombre de lots utilisés issus du médicament biosimilaire et du médicament biologique de référence pour ces études devra être représentatif pour l'utilisation dans les études cliniques, tout en prenant en compte les variabilités possibles d'un lot à un autre lot.
Ces études doivent couvrir l'ensemble des aspects pharmacologiques/toxicologiques connus et cliniquement pertinents pour le médicament biologique de référence et pour la classe du produit.

Les différences sont souvent plus sensiblement et plus spécifiquement détectées par les études *in vitro* entre un médicament biosimilaire et un médicament biologique de référence comparées aux études *in vivo* chez les animaux. C'est pourquoi, elles sont jugées primordiales pour évaluer la comparabilité des deux produits.

Les différences qualitatives ou quantitatives dues aux variantes des produits peuvent affecter les fonctions biologiques de ces protéines/polysaccharides dérivés de biotechnologies et doivent être évaluées par des tests *in vitro* appropriés.

C.1.2 Détermination de la nécessité de réaliser des études *in vivo*

Si les études *in vitro* n'ont pas suffi à évaluer la comparabilité de certains effets pharmaco-toxicologiques du médicament biosimilaire par rapport à son médicament biologique de référence, il sera nécessaire d'apporter des informations complémentaires et d'investiguer les effets *in vivo* chez les animaux, comme pour les protéines dérivées de biotechnologie.

Pour évaluer si les études *in vivo* sont nécessaires, certains facteurs sont à prendre en compte notamment [25] :

- La présence de caractéristiques qualité potentiellement pertinentes qui n'ont pas été détectées au sein du produit de référence
- La présence de différences quantitatives potentiellement pertinentes au niveau des caractéristiques qualité entre le biosimilaire et le produit de référence
- Les différences pertinentes dans la formulation.

Si des facteurs inhérents au produit impactent la pharmacocinétique et/ou la biodistribution et si ces facteurs ne peuvent être suffisamment caractérisés d'un point de vue qualité lors des études *in vitro*, alors les études *in vivo* pourront s'avérer être nécessaires.
S'il est nécessaire d'avoir des informations *in vivo*, la disponibilité d'une espèce animale pertinente ou d'autres modèles pertinents (ex : animaux transgéniques, modèle transplanté) doit être considérée.
Si un modèle animal *in vivo* pertinent n'est pas disponible, le fabricant peut choisir de procéder aux études cliniques chez l'humain en prenant en compte toutes les mesures pour réduire les risques potentiels. [25]

C.1.3 Etudes *in vivo*

Si les études *in vivo* s'avèrent être nécessaires suite aux résultats obtenus lors des études *in vitro*, alors l'objectif de ces études *in vivo* aura pour but d'apporter les éléments manquants pour prétendre à la biosimilarité entre les deux produits. Les études chez les animaux doivent être conçues pour obtenir le plus d'informations possibles et les principes des 3R doivent être appliqués selon l'article 4 de la Directive 2010/63/EU :

- Reduce : Réduire le nombre d'animaux en expérimentation
- Refine : Affiner la méthodologie utilisée, impliquant la mise en place de critères de jugements spécifiques
- Replace : Remplacer les modèles animaux.

Plusieurs paramètres sont à prendre en considération pour réaliser ces études qui sont les suivants :

- le type d'étude,
- les critères de jugement selon les informations manquantes,
- la durée de l'étude *in vivo* (incluant la période d'observation) selon le profil pharmacocinétique du médicament biologique de référence et de ses indications thérapeutiques. [25]

Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament biosimilaire et du médicament biologique de référence devront quantitativement être comparés tout en incluant une évaluation de la relation dose-effet et une estimation de l'exposition prévue chez l'Homme.

En général, la conduite des études de toxicité par dose répétée chez les primates non-humains n'est pas recommandée sauf si ces études sont conçues de façon appropriée ou si une évaluation de la sécurité chez l'animal peut être envisagée. Pour les médicaments biosimilaires n'ayant qu'une seule dose à tester, la dose la plus haute devra être choisie pour l'évaluation de la toxicité par dose répétée et cette dose devra être justifiée sur la base de la toxicité attendue chez le médicament biologique de référence. [25]

Concernant les études de sécurité, une approche flexible doit être considérée, en particulier si les primates non-humains sont l'espèce animale la plus pertinente. Malgré les différences

qualitatives ou quantitatives dues à la fabrication du produit provenant d'une source biologique, ces différences peuvent avoir un effet immunologique chez l'espèce animale et chez l'homme. Or ces effets immunologiques apparus lors des études *in vivo* chez l'animal ne sont pas prédictifs chez l'homme, ainsi l'immunogénicité doit être évaluée lors des études cliniques chez l'homme. Néanmoins, les résultats obtenus lors des études *in vivo* peuvent être interprétés pour établir les hypothèses chez l'homme.

D'autres études comme la pharmacologie de sécurité, la toxicologie reproductive, et la carcinogénicité ne sont pas requises dans les études non-cliniques des biosimilaires.
A la différence des études de tolérance locale qui ne sont généralement pas nécessaires, sauf dans le cas où la formulation du médicament biosimilaire est différente de celle de son médicament de référence, l'évaluation de la tolérance locale sera potentiellement nécessaire.

Quel que soit le type d'études *in vivo* à réaliser, le respect du principe des 3R est primordial. Toutes espèces animales non pertinentes ne sont pas recommandées dans les études et les animaux étudiés ne doivent pas nécessairement être sacrifiés à la fin des études.

C.2 Ecotoxicité et évaluation des risques environnementaux

Cadre réglementaire :

- CHMP Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use - EMEA/CHMP/SWP/447/00 - [29]
- CHMP Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use' - EMA/CHMP/SWP/44609/2010 Rev. 1 - [30]

Une évaluation des risques environnementaux potentiels générés par les médicaments doit être effectuée dans le cadre de la soumission du dossier d'AMM, comme exigé par l'article 8 de la Directive européenne 2001/83/EC. Quelle que soit la procédure d'enregistrement (centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle, ou nationale) de toute demande d'AMM, y compris pour les médicaments biosimilaires [30], une évaluation du risque environnemental (*Environmental Risk Assessment*, ERA) est donc requise. Même si on peut supposer que le profil du biosimilaire et celui de son médicament biologique de référence sont similaires, ils ne sont pas identiques pour autant. On peut ainsi conclure que cette évaluation n'est donc pas extrapolable pour le médicament biosimilaire via son médicament biologique de référence.

L'impact environnemental des médicaments doit être évalué et des dispositions spécifiques pour limiter cet impact doivent être envisagées si nécessaire, contenant des mesures relatives à leur utilisation, leur stockage ou leur élimination.

Le résultat de cette évaluation sera intégré dans le dossier d'AMM, au format e-CTD, au niveau de la sixième section du module 1 (1.6).

Il est important de souligner que les requis de cette directive ne concernent que les risques environnementaux liés à l'utilisation, au stockage et à l'élimination des médicaments, et non à leur synthèse ou leur fabrication.

D. Partie Clinique

Une fois les études non-cliniques comparatives validées, il est nécessaire de conduire des études cliniques afin de comparer l'efficacité et la sécurité du médicament biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence. Ces études cliniques comparatives doivent répondre aux exigences de la Directive 2001/20/CE et appliquer les principes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).
La comparabilité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence est tout d'abord réalisée par l'étude du profil pharmacocinétique du biosimilaire et si possible par l'étude du profil pharmacodynamique, suivies des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Le fabricant devra utiliser des lots commerciaux destinés au marché dans le but de tester le médicament biosimilaire chez les patients de façon représentative.

Si la biosimilarité a été démontrée dans l'une des indications thérapeutiques, le biosimilaire peut bénéficier de l'extrapolation des autres indications thérapeutiques du médicament de référence.
Tout changement de procédé de fabrication par rapport au médicament biologique de référence doit être justifié avec des études complémentaires, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q5E.

Le développement clinique d'une nouvelle substance active se divise en 4 grandes phases :
(cf. Annexe 2 : Tableau 1 de la ligne directrice ICH Q8)

- **Phase I : Etude de la pharmacologie humaine**
  Evaluation de la tolérance du médicament, de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique en utilisant une gamme de doses.

- **Phase II : Etude exploratoire thérapeutique**
  Explorer l'utilisation du médicament pour l'indication ciblée et estimation de la dose optimale/méthodologie/design de l'étude pour la phase III, démonstration de la preuve de concept.

- **Phase III : Etude confirmatoire thérapeutique**
  Démontrer et/ou confirmation de l'efficacité thérapeutique à large échelle. Etablir le profil de sécurité, la relation effet-dose et fournir une base adéquate pour évaluer le rapport bénéfice/risques afin de supporter le dossier d'enregistrement du médicament.

- **Phase IV : Etude de l'utilisation thérapeutique**

  Après avoir eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), il est important de continuer d'identifier les effets indésirables du médicament après sa commercialisation et d'affiner la recommandation de son utilisation par le biais du rapport bénéfice/risque à l'échelle commerciale.

Or, dans le cadre d'un développement d'un médicament biosimilaire, seuls 3 types d'études sont requis :

- **Phase I : Etude de la pharmacologie humaine**

  Evaluation de la tolérance du médicament, de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique en utilisant une gamme de doses avec comparaison au médicament biologique de référence

- **Phase III : Etude confirmatoire thérapeutique**

  Les études de phase I validées, on peut passer directement aux études de phase III, puisque la recherche de la dose et l'indication thérapeutique ont déjà été ciblées par le médicament biologique de référence. L'objectif des études de phase III est de confirmer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence à échelle plus large.

- **Phase IV : Etude de l'utilisation thérapeutique**

  Après avoir eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), il est également nécessaire d'évaluer le biosimilaire pour l'utilisation de son ou ses indications thérapeutiques approuvées par les autorités de santé à échelle commerciale.

Cadre réglementaire :

- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1 [25]
- Guideline on the choice of the non-inferiority margin - EMEA/CPMP/EWP/2158/99 - [31]
- ICH Topic E8 - General Considerations for Clinical Trials - CPMP/ICH/291/95 [32]

D.1 Composition et fonctionnement des essais cliniques

Les études cliniques nécessitent des entités spécifiques pour le bon déroulement de ces essais. Elles sont constituées des représentants ci-après :

- **Le promoteur** : qui peut être une personne, une entreprise, un institut ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement de l'étude clinique. C'est une obligation réglementaire pour le démarrage, la conduite et l'arrêt de l'essai.

- **L'investigateur** : un médecin (ou dentiste) qui sélectionne, traite et examine les personnes qui participent à l'essai. S'il délègue certaines tâches, il est responsable.

- **Le comité d'éthique** : garant des participants en terme de rapport bénéfice/risque au vu du protocole proposé avec une attention pour les populations particulières.
  Ce comité doit donner un avis favorable par écrit après évaluation de l'ensemble de l'étude clinique (protocole, information et formulaire de consentement des participants, montants de compensation, procédure de recrutement, qualification investigateurs, des installations).

- **Le sujet se prêtant à la recherche** : le volontaire sain ou malade (patient)

D.2 Demande d'essai clinique

D.2.1 Numéro d'enregistrement et soumission de l'étude dans la base de données EudraCT (European Clinical Trial Database)

Avant de commencer une étude clinique chez des volontaires sains ou des patients, le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement de cette étude dans la base de données EudraCT (European Clinical Trial) à l'aide du formulaire 'Create a EudraCT number' .

Seulement après avoir obtenu le numéro d'enregistrement, le promoteur ou l'investigateur soumet un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique auprès des différents comités d'éthique européens (dont un comité d'éthique de référence) ainsi qu'auprès des autorités de

santé nationales de chaque pays européen concerné. La procédure d'autorisation des essais cliniques est nationale.

Le dossier de demande d'autorisation contient trois parties :

- **Partie administrative** :
    - Lettre de demande
    - Formulaire de demande EudraCT.

Ce formulaire rassemble les informations sur l'étude à réaliser qui devront être envoyées à la fois aux autorités compétentes et aux comités d'éthique soit :

- Identification de l'essai clinique, du promoteur, des produits étudiés (Investigational Medicinal Product ou molécule à étudier, le comparateur, placebo)
- Site responsable de la libération des produits étudiés (produits randomisés, conditionnés et étiquetés, date de la dernière inspection BPF)
- Informations générales sur le protocole (design et objectifs de l'étude, principaux critères d'inclusion/exclusion, âge, sexe des participants, critères de jugements) et la date prévue de la fin de l'essai.
- L'identification des investigateurs, du demandeur, des sites des études cliniques, du nombre prévu de participants,
- Les autorités de santé nationales et le comité d'éthique de chaque Etat membre concernés par la soumission de cette demande d'étude clinique.

- **Partie essai clinique** :
    - Protocole
    - Information du participant et formulaire de consentement

- **Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)**.

L'IMPD est un dossier décrivant les aspects qualité, non-clinique, clinique de la molécule utilisée dans les essais cliniques comme mentionnés dans la ligne directrice du 31 mars 2006. Il rassemble ainsi toutes les données relatives au produit et les justifications nécessaires.

    - 1. Partie pharmaceutique
    - 2. Partie non-clinique
    - 3. Partie clinique
    - Brochure investigateur

- Etiquetage

Le comité d'éthique de référence évalue le protocole de l'essai clinique et la brochure investigateur puis donne son avis après 60 jours ou plus s'il y a des questions éventuelles.
En parallèle, les autorités de santé évaluent ce même dossier pendant 60 jours. Dans le cas où les autorités de santé envoient une liste de questions, le laboratoire doit y répondre le plus tôt possible puisqu'il n'y a pas d'arrêt d'horloge dans la procédure.
Lorsque le comité d'éthique émet un avis favorable et que les autorités compétentes nationales donnent leur autorisation, alors les essais cliniques peuvent démarrer en commençant par la phase I.

D.3 Phase I : Etude de la pharmacologie humaine

Les études cliniques de phase I ou encore appelé le « First In Man » correspondent à la première administration du médicament chez l'homme. Cette administration se fait sur un petit nombre de volontaires sains ou des patients en fonction de l'indication thérapeutique du médicament.

Les objectifs de la phase I sont les suivants [32]:

- Etudier le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la molécule
- Evaluer la tolérance du médicament de la gamme de doses
- Déterminer la nature des effets indésirables
- Caractériser l'activité du biosimilaire

D.3.1 Pharmacocinétique

Cadre réglementaire :

- Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutics proteins - CHMP/EWP/89249/2004 [33]
- Guideline on the investigation of bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1/Corr) [34]
- Guideline on bioanalytical method validation - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2** [35]

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle est définie comme « l'effet de l'organisme sur le médicament ».
La pharmacocinétique conditionne les modalités d'utilisation du médicament c'est-à-dire sa posologie (dose et fréquence d'administration) et sa voie d'administration.

Elle comprend quatre grandes phases :

- l'absorption
- la distribution
- le métabolisme
- l'excrétion

Dans le développement d'un médicament biosimilaire, les études pharmacocinétiques sont réalisées comparativement entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence pour démontrer la similarité des deux profils pharmacocinétiques. La conception de ces études comparatives dépend de plusieurs facteurs comme indiqué dans les « Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutics proteins » et de la « Guideline on the investigation of bioequivalence » et dont les limites de comparabilité doivent être définies et justifiées avant la conduite des études cliniques.

Même si les études *in vitro* sont prévues pour montrer une interaction comparable entre le biosimilaire et ses cibles, l'absence d'étude pivot pharmacocinétique chez la population ciblée est possible seulement si des données additionnelles de pharmacocinétique sont collectées pendant les études d'efficacité, de sécurité et/ou de pharmacodynamie. [25]

Exemple : Cas d'Alpheon® dont la comparabilité clinique entre Alpheon versus Roferon-A n'a pas été adéquatement démontrée due à des différences cliniquement et statistiquement significatives dans les taux de rechutes virologiques détectés entre la fin du traitement et la fin de la période d'observation. [17]

D.3.2 Méthode d'analyse

Les tests bioanalytiques doivent être réalisés et validés de façon appropriée en fonction de l'intention clinique comme mentionné dans la « Guideline on bioanalytical method

validation ». Les résultats obtenus sont importants dans la prise de décisions critiques sur le développement du biosimilaire.

Par conséquent, certains critères doivent être pris en compte :

- **la sélectivité** : on utilise une méthode qui permet de distinguer l'analyse de la substance active du biosimilaire et des autres composés présents dans l'échantillon ;
- **la sensibilité** de la méthode doit être suffisante pour détecter le biosimilaire ;
- **la justesse** de la méthode où les résultats se rapprochent de la valeur considérée comme exacte (valeur de référence).

Dans le cadre de ces études de pharmacocinétiques, il faut considérer la voie d'administration et la posologie à utiliser :

- ✓ **Voie d'administration** [25]

  Si le médicament biologique de référence peut être administré à la fois par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, alors l'étude de comparabilité du biosimilaire par voie sous-cutanée sera généralement suffisante pour couvrir l'absorption et l'élimination du biosimilaire. En conséquence, si les résultats obtenus avec la première voie d'administration ont démontré la comparabilité au niveau de l'absorption et l'élimination, alors l'évaluation du biosimilaire par voie intraveineuse n'est pas exigée.

  Néanmoins, dans le cas où la molécule montre une absorption constante inférieure à une élimination constante, la non-évaluation de la pharmacocinétique du biosimilaire par voie intraveineuse devra être justifiée.

- ✓ **Par dose unique** [25]

  Dans les études de comparabilité du biosimilaire, il est préférable d'administrer des doses uniques inférieures aux doses thérapeutiques recommandées chez les volontaires sains afin de minimiser les risques.

- ✓ **Par doses multiples** [25]

  Ce schéma est possible si la molécule ne peut pas être étudiée chez le volontaire sain ou si les études par dose unique ne sont pas possibles. Ainsi, ces études pharmacocinétiques pourront être réalisées directement chez les patients.

A noter que les anticorps anti-médicament devront être mesurés en parallèle de l'évaluation pharmacocinétique.

D.3.3 Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. La voie d'administration du médicament influence cette phase. La mesure de la biodisponibilité permet l'évaluation de l'absorption. La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose du médicament administrée qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint.
Si la voie de référence est la voie intraveineuse, toute la dose atteint la circulation générale et donc la biodisponibilité est de 100%.

D.3.4 Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, le biosimilaire va se distribuer dans l'organisme. Ses caractéristiques physico-chimiques conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer sa distribution.

La distribution du biosimilaire, dépendant également des facteurs physiologiques de l'individu, est déterminée par :

- sa fixation aux protéines plasmatiques (seul le médicament libre est actif)
- sa diffusion tissulaire ;
- son volume apparent de distribution.

L'objectif des études est de déterminer :

- la concentration du médicament en fonction du temps
- le volume de distribution (Vd)

D.3.5 Métabolisme

Le métabolisme est caractérisé par la transformation du médicament par une réaction enzymatique en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique, appelés métabolites. De nombreux tissus peuvent réaliser cette biotransformation, néanmoins le site principal est situé au niveau hépatique.

Ces études ont pour objectif de connaître :

- les structures chimiques et la quantité de métabolites dans les échantillons biologiques ;
- les voies métaboliques ;
- les potentielles inductions et inhibitions enzymatiques.

Elles nous permettront d'évaluer la formation potentielle de métabolites et déterminer leur lieu de formation.

D.3.6 Elimination et Excrétion

Afin de caractériser l'élimination d'un médicament, on utilise deux paramètres : sa demi-vie (t ½) et sa clairance.

La demi-vie correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié par rapport à sa concentration initiale.

La valeur de t ½ du médicament est utile dans le choix de l'intervalle de dose (concentrations toxiques ou concentrations inefficaces).

La clairance est la capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule. Elle est définie comme le volume de sang ou de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

D.3.7 Pharmacodynamique

La pharmacodynamie a pour but d'étudier l'effet du médicament sur l'organisme. Ces tests permettent de caractériser l'effet pharmacologique de la molécule, sa concentration au site d'action mais également son effet toxique potentiel.

L'étude de la pharmacodynamie d'un médicament peut être réalisée pendant les études de pharmacocinétiques via des marqueurs pharmacodynamiques.

Il faut savoir que dans certains cas, les études comparatives pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être suffisantes pour démontrer la comparabilité clinique entre

un biosimilaire et son médicament biologique de référence sous réserve du respect des conditions décrites dans la ligne directrice « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 ».

D.4 Phase II : Etude exploratoire thérapeutique

Ces études de phase II sont des études exploratoires thérapeutiques qui consistent à évaluer le potentiel thérapeutique du médicament chez des sujets malades (le plus homogène possible) pendant une période limitée.
La phase II est consacrée à la recherche de modalités thérapeutiques optimales permettant de démontrer l'efficacité de la molécule comme :

- la dose thérapeutique (grâce à la relation effet-dose),
- la forme galénique définitive du médicament (grâce aux effets de la pathologie sur la cinétique du produit et de ses métabolites).
- La population cible

Elles sont généralement nécessaires lors du développement d'une nouvelle molécule, or ce n'est pas le cas d'un biosimilaire. En effet, la recherche de dose, la démonstration de l'efficacité et le profil de sécurité ont déjà été effectués chez le médicament biologique de référence. Ainsi, le profil du médicament biologique de référence est déjà connu. Cependant, comme il existe des différences mineures entre le produit de référence et le biosimilaire, le fabricant a ainsi le choix de réaliser ou non une phase II notamment pour affiner le profil de tolérance du biosimilaire.

D.5 Phase III : Etude confirmatoire thérapeutique

Les études cliniques de phase III sont généralement réalisées afin de confirmer l'efficacité et le profil de tolérance de la molécule chez une population de patients plus large de façon représentative. Il est important de prendre en compte l'existence de variabilité inter/intra-groupes de patients et les exigences réglementaires locales dans l'élaboration de ces études cliniques.

Les objectifs de cette phase III sont de confirmer :

- l'efficacité du biosimilaire
- le profil de sécurité/tolérance,
- la dose choisie pour le marché,
- la relation effet-dose.

L'une des particularités du biosimilaire est la réalisation d'une étude clinique de phase III dans une seule indication thérapeutique et dont l'extrapolation aux autres indications thérapeutiques obtenues par le médicament biologique de référence est possible. A la différence des médicaments biosimilaires, les médicaments génériques obtiennent généralement toutes les indications thérapeutiques enregistrées par le princeps en faisant une étude de bioéquivalence.

Dans certains cas, des données supplémentaires doivent être fournies :

- ✓ Lorsque la substance active du produit de référence interagit avec plusieurs récepteurs et peut avoir un impact différent dans les indications thérapeutiques testées ou non.
- ✓ Lorsque la substance active a elle-même plus d'un site d'activation et que les sites peuvent avoir un impact sur les différentes indications thérapeutiques
- ✓ Lorsque l'indication thérapeutique étudiée n'est pas pertinente pour l'utilisation dans les autres indications en termes d'efficacité et de sécurité.

<u>Cadre réglementaire :</u>

- ICH E9 : Statistical principles for clinical trials
- ICH E10 : Choice of control group and related issues in clinical trials
- Guideline on the choice of the non-inferiority margin - CPMP/EWP/2158/99 [31]
- ICH Topic E8 - General Considerations for Clinical Trials - CPMP/ICH/291/95 [32]

D.5.1 Efficacité clinique

Dans le cas d'un développement de médicament biosimilaire, même si les études de phase III ont été réalisées avec le produit biologique de référence, le médicament biosimilaire doit lui aussi être étudié en phase III. En effet, des variabilités mineures peuvent exister au niveau de la structure moléculaire du biosimilaire par rapport à son produit biologique de référence, alors une étude clinique de non-infériorité peut être acceptable. La conception d'une étude de non-infériorité est de démontrer que le biosimilaire est similaire au produit biologique de référence et que son efficacité n'est pas inférieure à celui-ci.

L'objectif de la phase III pour un biosimilaire n'est pas de démontrer l'efficacité de la substance active en soi, puisque l'efficacité de la molécule a déjà été établie par le produit biologique de référence [25]. Néanmoins, ces études cliniques servent à confirmer que l'efficacité du biosimilaire est comparable à celle de son médicament biologique de référence avec les critères d'études suivants :

- randomisée,
- comparative,
- groupe parallèle,
- en double aveugle.

La population de patients étudiée doit être représentative de celle de l'AMM du produit de référence afin de détecter des différences significatives en termes de sécurité et d'efficacité entre les deux produits. Ces différences doivent rester mineures pour ne pas empêcher la biosimilarité des deux produits.
A noter qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser les mêmes critères de jugements primaires que pour le produit biologique de référence puisque l'objectif n'est pas de réitérer le schéma des études cliniques du produit biologique de référence. Cependant, il est conseillé d'inclure des critères de jugement communs (exemple : critères de jugements secondaires) pour faciliter la comparaison des deux produits. [25]

D.5.2 Sécurité clinique

La comparaison du profil de tolérance des deux produits est importante tout au long du développement du biosimilaire dans le but d'évaluer le type, la sévérité et la fréquence des effets indésirables (et en particulier ceux décrit dans le RCP du médicament biologique de référence).

Tous les risques identifiés pendant l'utilisation du biosimilaire doivent être reportés dans le dossier d'AMM et comparés aux risques identifiés pour le médicament biologique de référence. Les différences de profil de sécurité entre les deux produits peuvent s'expliquer par un procédé de fabrication différent entraînant potentiellement des réactions liées à l'administration et à l'immunogénicité.

D.6 Etudes comparatives d'immunogénicité

A ce jour, il existe deux lignes directrices pour l'évaluation de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques [14] et celle pour les anticorps monoclonaux [15]. Ces recommandations permettent au demandeur de fournir les données nécessaires sur le type et la quantité des données d'immunogénicité en fonction de la classe thérapeutique du produit.

L'étude d'immunogénicité doit être réalisée en parallèle entre le biosimilaire et son médicament biologique de produit pour :

- Mesurer la réponse immune contre le biosimilaire administré chez chaque patient.
- Détecter les anticorps développés contre le biosimilaire.
- Déterminer l'incidence et la nature des anticorps et les titres des anticorps ainsi que leur effet potentiel sur l'efficacité/sécurité.

La durée de l'étude d'immunogénicité dépend de la durée du traitement, la disparation du produit dans la circulation et le temps de latence avant l'apparition de la réponse immune humorale. Dans le cas des produits avec des administrations chroniques, des données d'un an de suivi seront requises pré-autorisation de mise sur le marché.

E. Plan d'investigation pédiatrique

Cadre réglementaire :

- Règlement (CE) no1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 [36]
- Guideline on format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers and deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies (Commission Européenne, 2014/C 338/01) [37]

La réglementation des médicaments à usage pédiatrique (cf. ci-dessus) rend obligatoire des études cliniques chez les enfants. Elle prévoit l'obligation d'élaborer un plan d'investigation pédiatrique (PIP) comportant des données sur l'usage du médicament chez l'enfant.
Il existe 2 catégories de PIP :

- un PIP obligatoire
- un PIP optionnel.

Ce plan d'investigation pédiatrique est applicable aux nouveaux médicaments (brevetés ou non), aux médicaments déjà autorisés, avec ou sans certificat complémentaire de protection, ou tombés dans le domaine public (dont un statut d'exclusivité pour l'indication pédiatrique développée sera octroyé) et aux produits matures qui ne sont plus protégés à l'initiative des fabricants. En revanche, les produits suivants en sont exemptés : les génériques, biosimilaires, hybrides, ou produits autorisés via la procédure de l'utilisation médicale bien définie « well-established medicinal use » [38].

F. Pharmacovigilance et plan de gestion des risques

Les études de phase IV servent à optimiser l'utilisation thérapeutique et notamment pour détecter les effets indésirables non-apparus lors des études cliniques ayant servi à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Les différents paramètres à explorer peuvent être les suivants :

- L'interaction avec les autres médicaments
- La dose-réponse et en parallèle l'étude de la sécurité
- L'indication thérapeutique utilisée et approuvée dans les différents pays.

Par ailleurs, chaque titulaire d'AMM doit mettre en place depuis 2005, un plan de gestion des risques qui est « un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions; », définition issus de la Directive 2001/83/EC. Ce plan de gestion des risques est requis pour tous les produits y compris les biosimilaires. [39]

Le plan de gestion des risques du biosimilaire doit également prendre en compte les risques identifiés, potentiels associés à l'utilisation du médicament biologique de référence avec les dispositions nécessaires en suivi post-commercialisation. Ces dispositions sont appelées des mesures additionnelles de réductions des risques (MARR) mises en place pour un médicament biologique de référence lorsqu'un besoin est identifié dans le cadre du plan de gestion des risques [40]. Il s'agit notamment d' « outils ou documents à destination des professionnels de santé et/ou des patients (dits « educational materials » en anglais), programme d'accès restreint, distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses » [40]. Dans ce cas, le biosimilaire doit également inclure ces MARR dans son plan de gestion des risques puisqu'il s'agit de molécules similaires et ces « actions/ outils » sont « destinés à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables associés à l'exposition d'un médicament » [40].

III. Les aspects réglementaires de l'enregistrement d'un médicament biosimilaire en Europe

Le développement non-clinique, clinique et la détermination du plan de gestion du risque du médicament biosimilaire étant terminés, les études cliniques ayant montré un rapport bénéfice/risque positif, l'étape suivante est la phase d'enregistrement du médicament biosimilaire.

A. Base légale d'un biosimilaire

La base légale est le type de dossier sur lequel le demandeur doit s'appuyer pour construire son dossier d'enregistrement d'AMM et fournir les données appropriées pour la revendication de la biosimilarité du biosimilaire par rapport à son médicament biologique de référence.
La base légale pour l'enregistrement d'un médicament biosimilaire est définie à l'Article 10(4) Directive 2001/83/EC et la partie II de l'annexe I de la Directive 2001/83/EC.

L'organisation du dossier d'enregistrement d'un médicament biosimilaire est identique à celle décrite dans la Figure 6 et se compose de 5 modules :

- **Module 1** : Partie administrative
- **Module 2** : Résumés des modules 3, 4 et 5.
- **Module 3** Partie Qualité complète
- **Module 4** : Partie Non-clinique
- **Module 5 :** Partie Clinique

B. Procédure d'enregistrement d'un médicament biosimilaire

En Europe, il existe 4 types de procédure d'enregistrement qui sont les suivantes :

- **Procédure centralisée :**
    - Elle permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres (EM) de l'Union Européenne
    - Son champ d'application est défini par le règlement (CE) n°726/2004 comme suit (cf. de l'annexe du règlement):

- *Champ d'application obligatoire :*

- médicaments issus des biotechnologies
- médicaments de thérapie innovante (définis à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007),
- médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales,
- médicaments désignés comme des médicaments orphelins (conformément au règlement (CE) n°141/2000).

- *Champ d'application facultatif :*

- médicament contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement,
- le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique,
- ou lorsque que la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.

- **Procédure décentralisée (DCP) :**
    - Elle permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a pas été délivrée dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE).

- *Champs d'application* :

  Cette procédure a été introduite dans la législation pharmaceutique européenne en 2004 lors de l'adoption de la directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE. Elle a été mise en application à partir du 30 octobre 2005. L'article 28(3) de cette directive précise que la procédure décentralisée peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

- **Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) :**
  - Elle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres par reconnaissance par les autres Etats membres d'une première AMM obtenue dans un Etat membre de référence (RMS)
  - *Champs d'application* :

    L'article 28(2) de la directive 2001/83/CE précise que la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire si le demandeur a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de l'Union Européenne. L'Etat membre ayant déjà délivré l'AMM sera l'Etat membre de Référence (RMS).

- **Procédure nationale :**
  - Elle permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat membre.
  - *Champs d'application* :

    Cette procédure ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre état membre de l'Union Européenne.

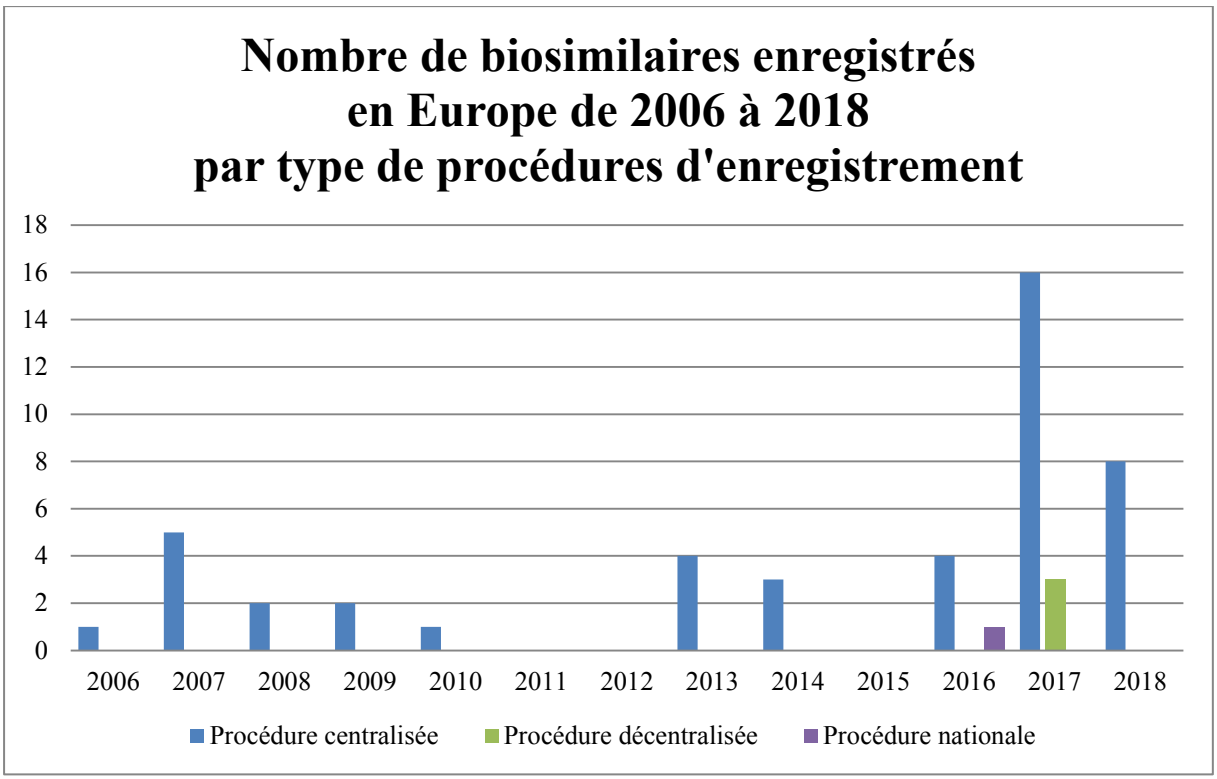


Figure 8 : Nombre de biosimilaire enregistrés en Europe de 2006 à 2018 par type de procédures d'enregistrement

Les premiers médicaments biologiques de référence ont été initialement enregistrés sous procédure nationale comme Clexane® (en 1990). C'est seulement à partir de 1995 que la procédure centralisée a été créée par le règlement (CE) No 726/2004 [41] où les premiers médicaments biologiques de référence sont enregistrés via cette procédure comme GONAL-f® (en 1995) et devient obligatoire à partir de 2004 [41]. C'est ensuite en 1998 que la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) devient obligatoire pour les médicaments ayant déjà obtenu une AMM dans un autre Etat Membre comme mentionné dans la Commission communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products (98/C 229/03). Par la suite, la procédure décentralisée (DCP) a été introduite à partir de 2004 par la Directive 2004/27/EC et mentionnant qu' « il ne devrait plus être possible d'opter pour la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée en ce qui concerne les médicaments qui contiennent de nouvelles substances actives ».

Ces 4 différents types de procédures d'enregistrement ont deux types de champs d'applications obligatoire ou facultatif. Dans la plupart des cas, comme on peut le voir dans la Figure 8 ci-dessus, le médicament biosimilaire (issus de l'un des procédés biotechnologiques (figurant à l'annexe I du règlement CE n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil) rentre dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée, et devra obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen (EEE). Parfois, quelques biosimilaires peuvent être approuvés en procédure décentralisée ou nationale comme les héparines de bas poids moléculaires et dérivés de muqueuse intestinale porcine [10].

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicinal Agency = EMA) et évaluée par les représentants des Etats membres au sein du Comité des Médicaments à Usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP).
Le CHMP va évaluer un dossier unique transmis à tous les Etats membres. A l'issue de l'évaluation des données du dossier d'AMM et sur la base de l'avis du CHMP, la Commission Européenne peut octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque unique, avec un RCP, une annexe II, un étiquetage et une notice uniques (avec néanmoins la possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM et relatives notamment aux conditions de prescription et de délivrance (CPD), de prix et de remboursement dans le cadre bleu du conditionnement extérieur ou « blue box »).
Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

IV. Les enjeux de la commercialisation des médicaments biosimilaires dans l'industrie pharmaceutique

A. Brevet et certificats de protection

Cadre réglementaire :

- Volume 2A – Procedures for marketing autorisation – CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION June 2018.

Le médicament de référence aussi appelé « princeps » détient deux sortes de protections :

- Protection administrative des données
- Propriété intellectuelle : la protection liée aux brevets

comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous :

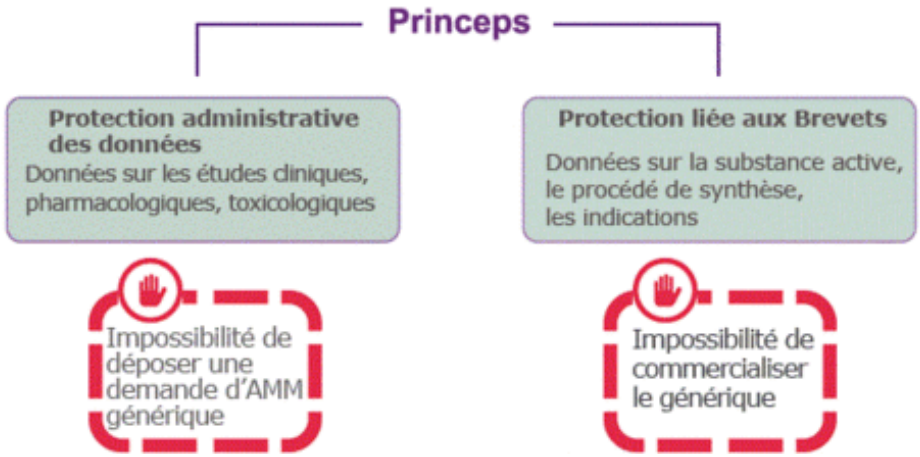


Figure 9 : La protection du princeps [42]

A.1 Brevet et certificat complémentaire de protection (CCP)

Définition d'un brevet :

« Un brevet confère à son titulaire le droit d'empêcher toute fabrication, utilisation, offre, mise dans le commerce, importation ou détention sans son autorisation. Les brevets encouragent les entreprises à engager les investissements nécessaires à l'innovation et à allouer les ressources nécessaires à la recherche et au développement. » [43]

En général, toute nouvelle invention fait l'objet d'un dépôt de brevet par son inventeur quelque soit le domaine d'activité. Cela permet à l'inventeur de garder ses droits sur son invention et d'exclusivité commerciale dont la durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt du brevet par le fabricant. Toutefois, le temps entre le dépôt de brevet et l'obtention d'autorisation de mise sur le marché du médicament est souvent très long, environ une dizaine d'années. Lorsque le médicament sera commercialisé et mis à la disposition des patients, il sera seulement protégé par le brevet pour une durée de quelques années.
Ainsi, pour compenser la très longue durée de développement du médicament notamment au cours des essais cliniques, il existe un autre type de protection appelé « certificat complémentaire de protection (CCP) » qui prolonge le brevet du médicament de référence d'une durée de 5 ans supplémentaire en Europe à partir de l'expiration du brevet comme mentionné dans le règlement (CEE) no 1768/92 du conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments. La demande de ce CCP est possible si le médicament de référence a obtenu une AMM en Europe et si le dossier de demande est déposé dans les 6 mois à compter de la date d'autorisation de mise sur le marché auprès du service compétent de la propriété industrielle de l'État membre. Il faut savoir que cette demande peut être acceptée ou rejetée, ainsi ce CCP n'est pas systématiquement délivré.

Pour qu'un fabricant puisse commercialiser un générique ou un biosimilaire, il est nécessaire d'attendre l'expiration du brevet et la fin du CCP (si applicable) pour que ces brevets tombent dans le domaine public.

A.2 Protection des données et exclusivité commerciale

Après l'obtention de la mise sur le marché d'un médicament, plusieurs protections existent afin de préserver la protection de la propriété industrielle et commerciale conformément à l'article 14 paragraphe 11 du Règlement no 726/2004/CE du Parlement Européen et du Conseil qui sont les suivantes :

- **Période de protection des données** est de 8 ans à partir de la date initiale d'autorisation du produit de référence. Elle permet de conserver les données non-cliniques et cliniques du médicament de référence à l'abri des génériqueurs ou fabricants de biosimilaires. A la fin de cette période, les génériqueurs ou fabricants de biosimilaires peuvent avoir accès à ces données et ainsi, développer leur stratégie d'un futur générique/biosimilaire en termes de qualité, efficacité et sécurité.

Il faut savoir que pour déposer un dossier d'enregistrement de génériques ou de biosimilaires auprès des autorités de santé, la période de protection des données doit être expirée.

- **Exclusivité commerciale** dont la période de protection de mise sur le marché est de 10 ans à partir de la date d'autorisation sur le marché du produit de référence et qui peut être étendue à un an supplémentaire soit onze ans au maximum. La condition de cette dernière est possible si le titulaire de l'AMM obtient une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques pour lesquelles le princeps apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes pendant la période de protection des données soit au cours des 8 premières années après l'obtention de l'AMM (avec études non-cliniques et études cliniques significatives effectuées).

  Cette protection commerciale permet au titulaire de princeps de garder le monopole du marché face à la concurrence pendant une période donnée avant l'arrivée des génériques potentiels. Dans le cas d'un biosimilaire, il est nécessaire d'attendre que le brevet tombe dans le domaine public.

Du point de vue de l'industriel ayant développé et commercialisé le médicament biologique de référence, l'exclusivité commerciale (propriété industrielle) qui lui est accordée pendant 20 ans à partir de la date de dépôt du brevet le protège de l'aspect économique jusqu'à expiration du brevet. En attendant l'arrivée des biosimilaires sur le marché et pour réduire cet impact, l'industriel peut en parallèle développer de nouvelles indications thérapeutiques et ainsi obtenir une extension d'indication.

Du point de vue du fabricant de biosimilaires, leur enjeu est de s'imposer sur le marché face au médicament biologique de référence (déjà bien connu par les professionnels de santé et les patients) même si les autorités européennes leur ont accordé une AMM sur la base des études de comparabilité réalisées avec le médicament biologique de référence.

B. Les médicaments biosimilaires sur le marché français

B.1 Réglementation française : Code de la santé publique

En France, la réglementation des médicaments est régie par le code de la santé publique (CSP). Il regroupe principalement deux parties, une partie législative et une partie réglementaire qui sont régulièrement mises à jour.

Selon l'**article L-5121-1 15°** du code de la santé publique, le médicament biosimilaire est défini comme ci-après :

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

B.2 Conditions de prescription et de délivrance : interchangeabilité et substitution entre un médicament biologique de référence et un médicament biosimilaire

Qu'est-ce que l'interchangeabilité ?

« L'interchangeabilité est un **acte médical** qui consiste, **à l'initiative du prescripteur**, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire.

Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement.

Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Les trois conditions suivantes doivent être respectées

- Informer le patient et recueillir son accord ;
- Assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- Assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient). » selon le site de l'ANSM.

Qu'est-ce que la substitution ?

Article L5125-23-3 du CSP, créé par LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 – art. 47 :

« Par dérogation au premier alinéa de l'article L. 5125-23, **le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies** :

1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire mentionné au b du 15° de l'article L. 5121-1 ;

2° La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;

3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution ;

4° Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. […] »

Selon la définition de l'ANSM, l'interchangeabilité s'applique de facto et ne nécessite pas de décret. A contrario, il est attendu un décret pour l'application de la substitution soit de l'article L5125-23-3 du CSP qui n'est pas encore paru à ce jour.

Par sa décision en date du 13 octobre 2017 (cf Annexe 4 : Décision de l'ANSM du 13 octobre 2017), l'ANSM annule et remplace sa décision du 18 septembre 2017 (cf Annexe 3 : Décision de l'ANSM du 18 septembre 2017) portant inscription de la liste de références des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique et celle mentionné au b du 15° de l'article L. 5121-1.

B.3 Objectifs de prescriptions des biosimilaires

Depuis la publication de cette liste officielle des médicaments biosimilaires par l'ANSM en France, plusieurs projets impliquant le développement de la prescription des biosimilaires sur le marché ont été proposés par le gouvernement français.

L'Instruction N°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements avait fixé trois objectifs :

- ✓ Atteindre plus de 70% des initiations des traitements avec un médicament biosimilaire, notamment lorsque les prescriptions sont exécutées en ville,
- ✓ Encourager l'interchangeabilité des médicaments biologiques de référence par leurs biosimilaires en continuité de traitement,
- ✓ Préférer la stratégie thérapeutique la plus efficiente d'un point de vue médico-économique lorsqu'une stratégie thérapeutique dispose d'un médicament biosimilaire.

Dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 (Les moyens de l'action 2018 - CHAPITRE III-IV Réguler la dépense et améliorer le bon usage des soins) datant du 28 septembre 2017, où il avait été mentionné que « dès 2018 par ailleurs, des incitations seront mises en place pour accompagner le développement de la prescription de biosimilaires par les établissements de santé. »
Puis, dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018, Partie II – Promouvoir l'innovation et au sein de l'Article 35 datant du 11 octobre 2017, il est décrit « A ce titre, la mesure proposée vise à tester, dans le cadre d'expérimentations :
[…]
des expérimentations contribuant au remboursement pertinent des médicaments ou des produits et prestations associées visant l'un des objectifs suivants :
[…]
Renforcer la pertinence des prescriptions des professionnels de santé ou des établissements de santé, et inciter directement les professionnels de santé à une juste prescription, notamment pour les médicaments biosimilaires prescrits par un médecin hospitalier »

L'arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville (dans le Journal Officiel de la République Française) s'inscrit dans la continuité de **l'Instruction no DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville**.
Dans cet arrêté, on peut noter que cette expérimentation est autorisée pour une durée de trois ans à compter du 1er octobre 2018. Les groupes de médicaments pour lesquels des médicaments biosimilaires ont récemment été admis au remboursement, et dont la prescription est au moins pour partie hospitalière mais exécutée en ville et sont les suivants :
– des produits de la classe des anti-TNF alpha (groupe étanercept);
– l'insuline glargine (groupe insuline glargine).

Ces différents projets en cours de réalisation nous montrent que les biosimilaires commencent à s'implanter sur le marché français avec :

- ✓ La liste officielle des médicaments biosimilaires publiée par l'ANSM et permettant d'acter et d'instaurer le principe de l'interchangeabilité du médicament biologique de référence par son biosimilaire par les autorités de santé,
- ✓ Une économie de la santé pour la sécurité sociale au vu du projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 par exemple,
- ✓ L'expérimentation pour l'incitation de la prescription des biosimilaires à l'hôpital et proposée par le Ministère des solidarités et de la santé par un arrêté dans le Journal Officiel de la République Française.

B.4 Cas particulier du Teriparatide Teva®

Forsteo®, dont la substance active est tériparatide, a été enregistré en 2003 via une procédure centralisée en Europe et dont la base légale est l'article 8(3) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001. Le tériparatide est un médicament biologique de référence produit sur *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.
A ce jour, il existe deux biosimilaires enregistrés en 2017 appelés Terrosa® et Movymia® dont la base légale est l'article 10(4) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001. Ces deux biosimilaires sont également produits de la même façon que Forsteo® soit à partir de source biologique.

En mai 2017, Tériparatide Teva® du laboratoire Teva dont le médicament biologique de référence est Forsteo® a été autorisé par procédure décentralisée. Il a la « même » substance active, le même dosage, la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration que Forsteo®. Dans le rapport d'évaluation, nous pouvons noter que Tériparatide Teva® s'est positionné en tant que médicament hybride comme défini à l'article 10(3) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 : « lorsque le médicament **ne répond pas à la définition du médicament générique** visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis. ».

Les raisons sont les suivantes :

1. Tériparatide Teva® se distingue de Forsteo® (médicament biologique de référence) par son procédé de fabrication de substance active soit une synthèse chimique. [44]
   Au vu de son procédé de fabrication, il ne répond pas à la définition d'un médicament biosimilaire puisqu'un biosimilaire est hautement similaire à un médicament biologique de référence et issu à partir d'organismes vivants.

2. Selon la base légale d'un médicament générique et sa transposition française dans le Code de la Santé Publique, à l'article L. 5121-1 5° a) qui définit « la spécialité

générique comme ayant la **même composition qualitative et quantitative en principes actifs**, **la même forme pharmaceutique** et dont la **bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité**. Or d'après le rapport d'évaluation, il est mentionné que dans le dossier de demande d'AMM Tériparatide Teva®, une étude de comparabilité analytique entre Forsteo® et Teriparatide Teva® a été fournie. [44]

Par conséquent, un médicament ayant la base légale « hybride » correspondant à l'article 10(3) de la Directive 2001/83/CE **n'est pas considéré comme étant un médicament générique.**

3. **L'article L. 5121-1 5° b) du CSP** indique que « le Groupe générique est le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. »

   Dans l'article L5121-10 du CSP, il est mentionné que :

   « Pour une spécialité générique définie au 5° de l'article L. 5121-1, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de la demande.

   Lorsque l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a délivré une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité générique, elle en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence.

   Le directeur général de l'agence procède à l'inscription de la spécialité générique dans le répertoire des groupes génériques au terme d'un délai de soixante jours, après avoir informé de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de celle-ci le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle, sauf accord du titulaire de ces droits. »

   L'inscription au répertoire des génériques concernent donc bien les spécialités définies à l'article L5121-1 5°) c'est-à-dire les spécialités dont la base légale est l'article 10(2) de la Directive 2001/83/CE.

L'article R5121-5 du CSP dispose qu' :

« En vue de leur inscription au répertoire des groupes génériques mentionnée à l'article L. 5121-10, les spécialités génériques sont identifiées par une décision de l'Agence nationale de

sécurité du médicament et des produits de santé mentionnant la spécialité de référence correspondante. Cette décision peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation. Elle est notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour cette spécialité générique. Ces dispositions sont également applicables aux médicaments mentionnés au 4° de l'article R. 5121-28. »

<u>En conclusion :</u>

Les médicaments enregistrés sous la base légale 10(3) de la directive 2001/83/EC ne sont pas considérés comme des médicaments génériques.

Seuls les médicaments génériques et (éventuellement les médicaments « informed consent » article 10 quater de la directive 2011/83/EC) peuvent être inscrits sur la liste du répertoire des médicaments génériques.

Les médicaments enregistrés sous la base légale de l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC ne sont pas éligibles à l'inscription du répertoire des génériques publié par l'ANSM.

En France, l'AMM du Teripatide Teva® été obtenue le 04 novembre 2016 et a été abrogée le 30 mai 2018 et son inscription au répertoire des médicaments génériques n'a pas été effective durant son cycle de vie.

V. CONCLUSION

Un médicament biosimilaire ou « biosimilaire » ou encore appelé médicament biologique similaire est un médicament hautement similaire à son médicament biologique de référence mais non identique à celui-ci.

Leur développement comporte des contraintes plus importantes que celui d'un générique ou d'un médicament hybride car des études complémentaires et comparatives nécessitent d'être réalisées par rapport à son médicament biologique de référence. Le but est de démontrer la similarité des propriétés physico-chimiques et biologiques entre les deux médicaments.

Une fois ces études qualité comparatives démontrées, les études non-cliniques comparatives *in vitro* et/ou *in vivo* doivent être réalisées. La dernière étape de comparabilité est celle des études cliniques comparatives à effectuer sur des volontaires sains puis sur une échelle de patients avec le biosimilaire et son médicament biologique de référence dans l'une ou les indications thérapeutiques les plus sensibles. Il est important que les deux profils d'efficacité et de sécurité soient similaires lors de cette étape afin de pouvoir revendiquer la similarité du biosimilaire par rapport à son médicament de référence.

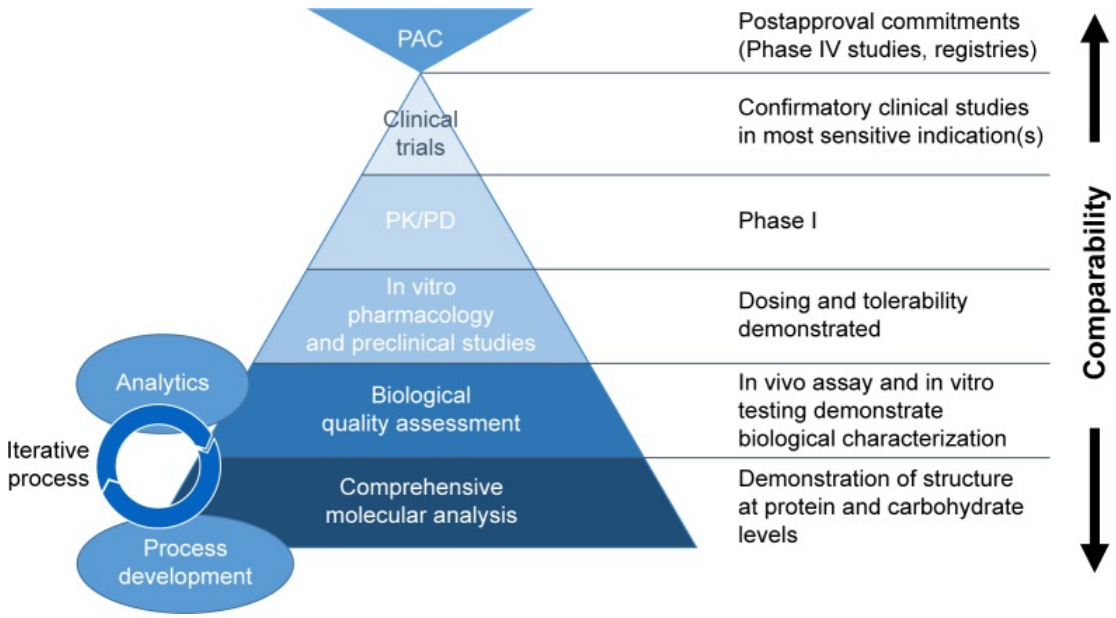


Figure 10 : Pyramide de développement d'un biosimilaire [1]

Une fois la dernière étape clôturée, le dossier d'enregistrement du biosimilaire peut être soumis, évalué et approuvé par les autorités de santé puis commercialisé sur le marché.
Comme les médicaments biologiques sont issus de source biologique avec un procédé de fabrication assez complexe, le développement de ces médicaments biosimilaires permet de proposer un large choix d'alternatives thérapeutiques en cas de rupture en médicament biologique de référence sur le marché. En général, ces médicaments biologiques sont indiqués dans le traitement des maladies chroniques et ces alternatives thérapeutiques permettent ainsi aux patients de continuer leur traitement au cours de leur vie. Cependant, le développement de ces biosimilaires comporte plusieurs types de contraintes :

- ✓ Qualité : la similarité doit être mesurée en termes de structure moléculaire, d'efficacité et de profil de sécurité/pureté/impureté/immunochimique,
- ✓ Réglementaires : puisqu'il nécessite davantage de données afin de s'assurer de la qualité, efficacité et sécurité du produit, même s'il existe des lignes directrices pour le développement d'un type de biosimilaire ;
- ✓ Economiques : leurs développements ont un coût élevé.

Aujourd'hui, la notion de l'interchangeabilité est de plus en plus présente dans la santé afin de remplacer le médicament biologique de référence par son/ses biosimilaires dont la concurrence est rude sur le marché. Pour appuyer ce concept, des projets économiques concernant les biosimilaires ont également été mis en place en France comme le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 ou encore l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments similaires délivrés en ville.

VI. Annexes

Annexe 1 : Les propriétés physicochimiques selon les spécifications ICH Q6B

6. APPENDICES

6.1 Appendix for Physiochemical Characterisation

This appendix provides examples of technical approaches which might be considered for structural characterisation and confirmation, and evaluation of physicochemical properties of the desired product, drug substance and/or drug product. The specific technical approach employed will vary from product to product and alternative approaches, other than those included in this appendix, will be appropriate in many cases. New analytical technology and modifications to existing technology are continuously being developed and should be utilised when appropriate.

6.1.1 Structural characterisation and confirmation

a) Amino acid sequence

The amino acid sequence of the desired product should be determined to the extent possible using approaches such as those described in items b) through e) and then compared with the sequence of the amino acids deduced from the gene sequence of the desired product.

b) Amino acid composition

The overall amino acid composition is determined using various hydrolytic and analytical procedures, and compared with the amino acid composition deduced from the gene sequence for the desired product, or the natural counterpart, if considered necessary. In many cases amino acid composition analysis provides some useful structural information for peptides and small proteins, but such data are generally less definitive for large proteins. Quantitative amino acid analysis data can also be used to determine protein content in many cases.

c) Terminal amino acid sequence

Terminal amino acid analysis is performed to identify the nature and homogeneity of the amino- and carboxy-terminal amino acids. If the desired product is found to be heterogeneous with respect to the terminal amino acids, the relative amounts of the variant forms should be determined using an appropriate analytical procedure. The sequence of these terminal amino acids should be compared with the terminal amino acid sequence deduced from the gene sequence of the desired product.

d) Peptide map

Selective fragmentation of the product into discrete peptides is performed using suitable enzymes or chemicals and the resulting peptide fragments are analysed by HPLC or other appropriate analytical procedure. The peptide fragments should be identified to the extent possible using techniques such as amino acid compositional analysis, N-terminal sequencing, or mass spectrometry. Peptide mapping of the drug substance or drug product using an appropriately validated procedure is a method that is frequently used to confirm desired product structure for lot release purposes.

e) Sulfhydryl group(s) and disulfide bridges

If, based on the gene sequence for the desired product, cysteine residues are expected, the number and positions of any free sulfhydryl groups and/or disulfide bridges should be determined, to the extent possible. Peptide mapping (under reducing and non-reducing conditions), mass spectrometry, or other appropriate techniques may be useful for this evaluation.

©EMEA 2006

f) Carbohydrate structure

For glycoproteins, the carbohydrate content (neutral sugars, amino sugars, and sialic acids) is determined. In addition, the structure of the carbohydrate chains, the oligosaccharide pattern (antennary profile) and the glycosylation site(s) of the polypeptide chain is analysed, to the extent possible.

6.1.2 Physicochemical properties

a) Molecular weight or size

Molecular weight (or size) is determined using size exclusion chromatography, SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (under reducing and/or non-reducing conditions), mass spectrometry, and other appropriate techniques.

b) Isoform pattern

This is determined by isoelectric focusing or other appropriate techniques.

c) Extinction coefficient (or molar absorptivity)

In many cases it will be desirable to determine the extinction coefficient (or molar absorptivity) for the desired product at a particular UV/visible wavelength (e.g., 280 nm). The extinction coefficient is determined using UV/visible spectrophotometry on a solution of the product having a known protein content as determined by techniques such as amino acid compositional analysis, or nitrogen determination, etc. If UV absorption is used to measure protein content, the extinction coefficient for the particular product should be used.

d) Electrophoretic patterns

Electrophoretic patterns and data on identity, homogeneity and purity can be obtained by polyacrylamide gel electrophoresis, isoelectric focusing, SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, Western-blot, capillary electrophoresis, or other suitable procedures.

e) Liquid chromatographic patterns

Chromatographic patterns and data on the identity, homogeneity, and purity can be obtained by size exclusion chromatography, reverse-phase liquid chromatography, ion-exchange liquid chromatography, affinity chromatography or other suitable procedures.

f) Spectroscopic profiles

The ultraviolet and visible absorption spectra are determined as appropriate. The higher-order structure of the product is examined using procedures such as circular dichroism, nuclear magnetic resonance (NMR), or other suitable techniques, as appropriate.

6.2 Appendix for Impurities

This appendix lists potential impurities, their sources and examples of relevant analytical approaches for detection. Specific impurities and technical approaches employed, as in the case of physicochemical characterisation, will vary from product to product and alternative approaches, other than those listed in this appendix will be appropriate in many cases. New analytical technology and modifications to existing technology are continuously being developed, and should be applied when appropriate.

Annexe 2 : Tableau 1 de la ligne directrice ICH Q8

Table 1 - An Approach to Classifying Clinical Studies According to Objective

Type of Study	Objective of Study	Study Examples
Human Pharmacology	• Assess tolerance • Define/describe PK[1] and PD[2] • Explore drug metabolism and drug interactions • Estimate activity	• Dose-tolerance studies • Single and multiple dose PK and/or PD studies • Drug interaction studies
Therapeutic Exploratory	• Explore use for the targeted indication • Estimate dosage for subsequent studies • Provide basis for confirmatory study design, endpoints, methodologies	• Earliest trials of relatively short duration in well- defined narrow patient populations, using surrogate or pharmacological endpoints or clinical measures • Dose-response exploration studies
Therapeutic Confirmatory	• Demonstrate/confirm efficacy • Establish safety profile • Provide an adequate basis for assessing the benefit/risk relationship to support licensing • Establish dose-response relationship	• Adequate, and well controlled studies to establish efficacy • Randomised parallel dose-response studies • Clinical safety studies • Studies of mortality/ morbidity outcomes • Large simple trials • Comparative studies
Therapeutic Use	• Refine understanding of benefit/risk relationship in general or special populations and/or environments • Identify less common adverse reactions • Refine dosing recommendation	• Comparative effectiveness studies • Studies of mortality/morbidity outcomes • Studies of additional endpoints • Large simple trials • Pharmacoeconomic studies

[1]Pharmacokinetics
[2]Pharmacodynamics
© EMEA 2006

Annexe 3 : Décision de l'ANSM du 18 septembre 2017

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Décision du ..18 SEP. 2017
portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-10-2, R. 5121-9-1 et suivants ;

Décide :

Art. 1er - Sont inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires, mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique, les groupes biologiques similaires figurant dans l'annexe I de la présente décision et comprenant leurs médicaments biologiques de référence et les médicaments biologiques qui leur sont similaires au sens de l'article L. 5121-1 du même code.

Les recommandations pour l'utilisation de la liste de référence dans le cadre de la substitution figurent en préambule dans l'annexe de la présente décision.

Art. 2 - La liste des excipients qui ont un effet notoire figure dans l'annexe II de la présente décision.

Art. 3 - La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 18 SEP. 2017

D. MARTIN
Directeur général

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

ANNEXE

PREAMBULE

Recommandations pour l'utilisation
de la liste de référence des groupes biologiques similaires

Les médicaments figurant dans la liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux même ordonnancés par substance active.

Conformément à l'article L.5125-23-3 du code de la santé publique, le droit de substitution ne peut s'exercer au sein d'un même groupe qu'entre un médicament biologique de référence et l'un des médicaments biologiques similaires de ce groupe, ou qu'entre médicaments biologiques similaires de ce groupe.

Une fois la délivrance d'un médicament biologique similaire effectuée, la substitution ne pourra s'opérer par la suite pour un patient donné, qu'en vue de délivrer le même médicament biologique similaire que celui délivré précédemment, afin d'assurer une continuité dans le traitement.

Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom, et renvoie pour l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, sa ou ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, à un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament, et en particulier le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et la notice dudit médicament.

Le groupe biologique similaire permet, par le biais de ces liens internet, d'identifier le cas échéant, les excipients à effet notoire contenus dans les médicaments concernés dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la substitution sachant que les médicaments biologiques de référence peuvent contenir des excipients à effet notoire qui ne sont cependant pas présents dans les médicaments biologiques similaires :

- pour la substitution d'un médicament ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament dépourvu de tout excipient à effet notoire ;
- la substitution par un médicament biologique similaire contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas le médicament prescrit est toutefois possible lorsqu'il apparaît que le patient ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par un médicament biologique similaire contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas le médicament biologique prescrit est possible, dès lors qu'il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

ANNEXE I

LISTE DE REFERENCE DES GROUPES BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Mise en garde générale

Une substitution entre le médicament biologique de référence et l'un des médicaments biologiques similaires de ce groupe ou entre médicaments biologiques similaires de ce groupe, ne peut être envisagée qu'en initiation de traitement ou en poursuite d'un traitement déjà initié avec le médicament biologique similaire délivré précédemment.

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	• AMGEVITA • SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	• INHIXA • THORINANE
Epoetéine	EPREX	• EPOETINE ALFA HEXAL • BINOCRIT • ABSEAMED • SILAPO • RETACRIT
Etanercept	ENBREL	• BENEPALI
Filgrastim	NEUPOGEN	• TEVAGRASTIM • RATIOGRASTIM • FILGRASTIM HEXAL • ZARZIO • NIVESTIM • GRASTOFIL • ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL-f	• OVALEAP • BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	• REMSIMA • INFLECTRA • FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	• ABASAGLAR • LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA	• TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	• OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	• MOVYMIA • TERROSA

Annexe 4 : Décision de l'ANSM du 13 octobre 2017

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

13 OCT. 2017

Décision du
portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-10-2, R. 5121-9-1 et suivants ;

Décide :

Art. 1er – Sont inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires, mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique, les groupes biologiques similaires figurant dans l'annexe I de la présente décision et comprenant leurs médicaments biologiques de référence et les médicaments biologiques qui leur sont similaires au sens de l'article L. 5121-1 du même code.

Les recommandations pour l'utilisation de la liste de référence figurent en préambule dans l'annexe de la présente décision.

Art. 2 - La liste des excipients qui ont un effet notoire figure dans l'annexe II de la présente décision.

Art. 3 - La présente décision annule et remplace la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 18 septembre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique.

Art. 4 - La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 13 OCT 2017

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

ANNEXE

PREAMBULE

Les médicaments figurant dans la liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux même ordonnancés par substance active.

Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom, et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, sa ou ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, à un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament, et en particulier le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et la notice dudit médicament.

Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence a un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Lorsque les médicaments biologiques ou biologiques similaires ont été autorisés dans l'ensemble des Etats membres par la Commission européenne suivant une procédure dite « centralisée », leurs AMM regroupent dans un même document les RCP, notices et étiquetages correspondant à chaque forme et dosage du médicament concerné.

Il conviendra dans un tel cas de se référer uniquement, via les liens internet, aux dosages et formes pharmaceutiques spécifiés dans la liste de référence.

Le groupe biologique similaire permet en outre, par le biais de ces liens internet, d'identifier le cas échéant, les excipients à effet notoire contenus dans les médicaments concernés dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

ANNEXE I

LISTE DE REFERENCE DES GROUPES BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	• AMGEVITA • SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	• INHIXA • THORINANE
Epoetéine	EPREX	• EPOETIN ALFA HEXAL • BINOCRIT • ABSEAMED • SILAPO • RETACRIT
Etanercept	ENBREL	• BENEPALI • LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	• TEVAGRASTIM • RATIOGRASTIM • FILGRASTIM HEXAL • ZARZIO • NIVESTIM • GRASTOFIL • ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL-F	• OVALEAP • BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	• REMSIMA • INFLECTRA • FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	• ABASAGLAR • LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA Les spécialités MABTEHRA 1400 mg solution pour injection sous-cutanée et MABTEHRA 1600 mg solution pour injection sous-cutanée mg n'ont pas de médicament biosimilaire associé	• TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	• OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	• MOVYMIA • TERROSA

3

Annexe 5 : Décision de l'ANSM du 22 juin 2018

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Décision du 22 JUIN 2018
Portant modification de la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-10-2, R. 5121-9-1 et suivants;
Vu la décision du 13 octobre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du code de la santé publique ;

DECIDE :

Art. 1er – L'annexe I de la décision du 13 octobre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires susvisée, est modifiée comme suit :

Les médicaments biologiques similaires ci-après sont ajoutés :

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Rituximab	MABTHERA Les spécialités MABTHERA 1400 mg, solution pour injection sous-cutanée et MABTHERA 1600 mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé	• **RIXIMYO** • **RIXATHON** • **RITUZENA** • **RITEMVIA** • **BLITZIMA**
Etanercept	ENBREL	• **ERELZI** • **BENEPALI**
Adalimumab	HUMIRA	• **IMRALDI** • **CYLTEZO**

Art. 2 – La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 22 JUIN 2018

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

Annexe 6 : Décision de l'ANSM du 22 août 2018

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Décision du 22 AOUT 2018
Portant modification de la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-10-2, R. 5121-9-1 et suivants;
Vu la décision du 13 octobre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du code de la santé publique ;

DECIDE :

Art. 1er – L'annexe I de la décision du 13 octobre 2017 portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires susvisée, est modifiée comme suit :

I. CREATION D'UN GROUPE BIOLOGIQUE SIMILAIRE

Les groupes biologiques similaires suivants sont créés :

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Bevacizumab	AVASTIN	• **MVASI**
Insuline lispro	HUMALOG	• **INSULINE LISPRO SANOFI**
Trastuzumab	HERCEPTIN La spécialité HERCEPTIN 600 mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé	• **HERZUMA** • **ONTRUZANT**

II. MODIFICATION DE GROUPE(S) BIOLOGIQUE(S) SIMILAIRE(S)

Les médicaments biologiques similaires ci-après sont ajoutés :

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Enoxaparine	LOVENOX	• **ENOXAPARINE BECAT** • **ENOXAPARINE CRUSIA** • **ENOXAPARINE SANOFI**
Infliximab	REMICADE	• **ZESSLY**

Le groupe biologique similaire ci-après est modifié :

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Insuline glargine	LANTUS 100 unités/ml	• **ABASAGLAR 100 unités/ml** • **LUSDUNA 100 unités/ml**

Art. 2 – La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 22 AOUT 2018

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

La liste de référence des groupes biologiques similaires actuellement valides à ce jour est présentée dans le tableau ci-après (mis à jour le 24/08/2018):

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	• AMGEVITA • CYLTEZO • IMRALDI • SOLYMBIC
Bevacizumab	AVASTIN	• MVASI
Enoxaparine	LOVENOX	• ENOXAPARIN BECAT • ENOXAPARIN CRUSIA • ENOXAPARIN SANOFI • INHIXA • THORINANE
Epoetéine	EPREX	• ABSEAMED • BINOCRIT • EPOETINE ALFA HEXAL • RETACRIT • SILAPO
Etanercept	ENBREL	• BENAPALI • ERELZI • LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	• ACCOFIL • FILGRASTIM HEXAL • GRASTOFIL • NIVESTIM • RATIOGRASTIM • TEVAGRASTIM • ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f	• BEMFOLA • OVALEAP
Infliximab	REMICADE	• FLIXABI • INFLECTRA • REMSIMA • ZESSLY

Insuline Glargine	LANTUS 100 unités/ml	• ABASAGLAR 100 unités/ml • LUSDUNA 100 unités/ml
Insuline Lispro	HUMALOG	• INSULIN LISPRO SANOFI
Rituximab	MABTHERA Les spécialités MABTHERA 1400 mg et 1600 mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé.	• BLITZIMA • RITEMVIA • RITUZENA • RIXATHON • RIXIMYO • TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	• OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	• MOVYMIA • TERROSA
Trastuzumab	HERCEPTIN – la spécialité HERCEPTIN 600 mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé	• HERZUMA • ONTRUZANT

VII. Bibliographie

1. Schiestl, M., Zabransky, M. & Sörgel, F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des. Devel. Ther.* **11**, 1509 (2017).

2. Berghout, A. Clinical programs in the development of similar biotherapeutic products: Rationale and general principles. *Biologicals* **39**, 293–296 (2011).

3. La directive de l'Union européenne. Available at: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:l14527&from=FR%20La%20directive%20de%20l%E2%80%99Union%20europ%C3%A9enne%20%E2%80%93%20derni%C3%A8re%20modification%2030.08.2015. (Accessed: 6th October 2018)

4. Eprex_Public Assessment Report_product information.pdf.

(Accessed: 6th October 2018)

5. Epoetin alfa hexal_European Public Assessment Report_product information.pdf. (Accessed: 6th October 2018)

6. Lantus_ European Public Assessment Report _product-information.pdf.

(Accessed: 6th October 2018)

7. Abasaglar-previously-Abasria_ European Public Assessment Report _product information.pdf.

(Accessed: 6th October 2018)

8. Remicade_ European Public Assessment Report _product information.pdf.

(Accessed: 6th October 2018)

9. Remsima_ European Public Assessment Report _product information.pdf.

(Accessed: 6th October 2018)

10. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals*. (2017).

11. Les Biosimilaires en 15 questions - Claude Lepen - 2014.pdf.

12. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP)European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. *EMA Lond. UK* (2014).

13. European Medicines Agency, C. for M. P. for H. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. *Lond. Eur. Med. Agency*

14. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. *EMA Lond. UK*

(2017).

15. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. (2012).

16. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products. *EMA Lond. UK* (2008).

17. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Refusal assessment report - Alpheon. *EMA Lond. UK* (2006).

18. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH Topic Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. *EMA Lond. UK* (1999).

19. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1). **Current Step 4 version**, (2005).

20. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). (2003).

21. ICH. ICH Topic Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. (1996).

22. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products. *EMA Lond. UK* (2001).

23. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH Topic Q5E - Comparability of Biotechnological/Biological Products NOTE FOR GUIDANCE ON BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS. *EMA Lond. UK* (2005).

24. European Medicines Agency (EMA). Questions and Answers - Refusal of the marketing authorisation for Solumarv (insulin human). *EMA Lond. UK* (2015).

25. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. *EMA Lond. UK* (2014).

26. European Medicines Agency, C. for M. P. for H. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues. *Lond. Eur. Med. Agency* (2012).

27. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH guideline S6(R1) - Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. *EMA Lond. UK* (2011).

28. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). (2011).

29. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. *EMA Lond. UK* (2006).

30. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'. *EMA Lond. UK* (2016).

31. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *EMA Lond. UK* (2005).

32. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). ICH Topic E8 - General Considerations for Clinical Trials -. *EMA Lond. UK* (1998).

33. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on the clinical investgation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. *EMA Lond. UK* (2007).

34. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. *EMA Lond. UK* (2010).

35. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. *EMA Lond. UK* (2011).

36. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.

37. Commission Européenne. Communication from the Commission — Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies Text with EEA relevance. *27 Sept. 2014* 17

38. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human (CHMP). Frequently asked questions on regulatory aspects of Regulation (EC) No 1901/2006 (Paediatric Regulation) amended by Regulation (EC) No 1902/2006. *EMA Lond. UK* **EMEA/520085/2006 version 2.0**, (2008).

39. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). *EMA Lond. UK* (2017).

40. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. (2018).

41. Scholz, N. Medicinal products in the European Union. *Eur. Parliam. Res. Serv.* (2015).

42. ANSM. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0. (Accessed: 6th October 2018)

43. LEEM. Quels sont les enjeux liés à la propriété industrielle ? (2017). Available at: https://www.leem.org/presse/quels-sont-les-enjeux-lies-la-propriete-industrielle. (Accessed: 6th October 2018)

44. Federal Institute for Drugs and Medical Devices. *PUBLIC ASSESSMENT REPORT- Decentralised Procedure - Teriparatid-ratiopharm 20 µg / 80ml, Solution for injection*. (2017).

TAING, Véronique

LES ASPECTS REGLEMENTAIRES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES ET LEURS ENJEUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2018

Mots clés :

Biosimilaire – médicament biologique de référence – similaire – réglementation - étude comparative – aspect réglementaire – définition – médicament biologique similaire – qualité – non-clinique – clinique – enregistrement – brevet – protection des données

RESUME

L'objectif de cette thèse est de montrer les différents aspects réglementaires des biosimilaires en Europe et notamment les différences entre un biosimilaire et son produit biologique de référence ciblées par l'Agence Européenne du Médicament en termes de qualité, non-clinique et clinique. Le développement d'un biosimilaire est basé sur les données du produit biologique de référence et inclut des études comparatives additionnelles entre les deux produits. Lorsque le développement du biosimilaire est achevé, sa demande d'Autorisation de Mise sur le Marché en Europe peut s'effectuer selon plusieurs types de procédures d'enregistrement. La réglementation et l'accès au marché de ces biosimilaires sont en constante évolution et constituent de réels enjeux pour les industries pharmaceutiques.

SUMMARY

The aim of this thesis is to show different regulatory aspects of biosimilars in Europe, mainly to define the difference between a biosimilar and its biological reference product held by the European Medicines Agency in term of quality, non-clinical and clinical. Development of a biosimilar is based on data from its biological reference product and includes additional comparative studies between both products. Once developpement of the biosimilar is achieved, according the EU regulation, a biosimilar can be registered under several type of registration procedures in Europe. The regulation and the market access of these biosimilars are in constantly evolving and represent real challenges for pharmaceutical companies.

JURY

Président :	**Catherine DEMAILLY**	Docteur en Pharmacie/Maître de Conférences des Universités
Membres :	**Christine VERNOTTE**	Responsable Affaires Réglementaires
	Aude LECLERCQ	Docteur en Pharmacie