



HAL
open science

Médicaments biologiques et biosimilaires : comment aborder l'interchangeabilité ?

Audrey Denarie

► **To cite this version:**

Audrey Denarie. Médicaments biologiques et biosimilaires : comment aborder l'interchangeabilité ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02176856

HAL Id: dumas-02176856

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02176856>

Submitted on 8 Jul 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.

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

Médicaments biologiques et biosimilaires : Comment aborder l'interchangeabilité ?

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Audrey DENARIE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 28/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. LENORMAND Jean-Luc, Professeur des Universités

Membres :

Dr. GAVARD Marylaure, Docteur en pharmacie

Dr. PLASSE Maëlle, Docteur en pharmacie

Dr. REYNIER Maud, Docteur en pharmacie

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

Liste des enseignants et enseignants/chercheurs

HDR et ou Pharmaciens

Statut	Nom	Prénom	Laboratoire	Pharmacien	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheREx	oui	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	oui	oui
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	non
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	oui	non
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	non	oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	oui	non
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR CNRS 5063	oui	non
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823	non	non
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR CEA E3	oui	oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	non	non
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	non	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	oui	oui
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	-	oui	oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	oui	non
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	non	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT		non	oui
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	oui	oui
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	oui	oui

PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042	non	oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	non	non
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
PRAG	GAUCHARD	PIERRE- ALEXIS	-	non	non
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR CEA CNRS 5075 HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	non	oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	non	non
Professeu re Emérite	GRILLOT	RENEE	-	oui	oui
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	oui	non
MCF	HININGERFAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	oui	non
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	non	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	non	non
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	oui	non
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	non	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	non	oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553	non	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 ThEMAS	oui	non
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	non	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non

MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

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

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur LENORMAND Jean-Luc, d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Vous avez été présent à différentes étapes de mon parcours et je vous suis reconnaissante d'être une nouvelle fois à mes côtés.

A mon jury de thèse,

Mesdames les Docteurs GAVARD Marylaure, PLASSE Maëlle et REYNIER Maud, pour avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité.

A ma famille,

Maman, Papa, de m'avoir fait confiance et soutenu durant toutes mes études. Merci pour tout ce que vous faites pour moi.

Mes mamies, mon papy et mon tonton, sans vous je n'en serais probablement pas là aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous m'apportez depuis toujours. Je vous aime infiniment.

Mon papy, déjà 4 ans et le manque est toujours aussi grand. Je suis sûre que tu aurais très fier de mon travail. Je pense souvent à toi.

A mes amis,

Mes amis de faculté, mes amis de primaire, collègue et lycée, et les autres, pour votre soutien qui m'est très précieux. Vous comptez énormément pour moi. A tous nos anciens et futurs bons moments ensemble. Et il y en aura beaucoup, j'en suis sûre !

Justine, pour toutes ces années d'études passées côte à côte, le hasard fait si bien les choses. Merci pour cette belle complicité qui continue malgré la distance.

Laurie, sans toi cette thèse n'existerait sûrement pas. Un grand merci pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments et pour ces belles années de coloc. Ça me manque...

Chloë, pour ta joie de vivre et notre amitié depuis notre petite enfance.

A Robin,

Merci pour tes encouragements, ta patience et ton amour. Avec l'achèvement de cette thèse de beaux projets ensemble vont pouvoir commencer.

Je tiens également à remercier ta famille pour leur bonne humeur et pour tous les moments passés ensemble. Vous formez une très belle famille.

Un remerciement tout particulier à Imbert, Clélie et Robin pour leur relecture de dernière minute.

Liste des figures

Figure 1 : Frise chronologique sur le développement des produits biologiques et des biosimilaires (5)

Figure 2 : La répartition des biosimilaires par aire thérapeutique sur 35 indications approuvées par l'EMA en date d'octobre 2018 (17)

Figure 3 : Pourcentage de biosimilaires autorisés en France en août 2018 selon le sous-groupe thérapeutique de la classification ATC (16)

Figure 4 : Diversité des tailles et des conformations spatiales entre les substances chimiques et biologiques (18)

Figure 5 : Les différentes structures d'une protéine (22)

Figure 6 : Les étapes de synthèse d'une protéine (24)

Figure 7 : Les étapes de fabrication des produits biologiques : culture cellulaire, fermentation, purification, remplissage et emballage (31)

Figure 8 : Nature des changements dans le procédé de fabrication, niveaux de risque et données nécessaires à l'évaluation de la comparabilité (31)

Figure 9 : Comparaison d'une fabrication de produit chimique versus produit biologique (18)

Figure 10 : Exemple de variabilité entre différents lots d'un même médicament biologique (en haut) et entre un médicament de référence et son biosimilaire (en bas) (21) ; légende : rond = acide aminé ; petit triangle = sucre

Figure 11 : Comparaison des données requises par l'EMA pour l'approbation d'un biosimilaire versus un médicament biologique de référence (21)

Figure 12 : Les dix premières aires thérapeutique mondiales en 2024, les parts de marché et les taux de croissances attendues (54)

Figure 13 : Evolution des ventes mondiales de médicaments biotechnologiques sur la période 2010-2017 et prévisions pour la période 2018-2024 (54)

Figure 14 : Position des pays en Europe (pays UE et non UE) concernant la substitution au niveau de la pharmacie en 2017 (N=30 pays) (62)

Figure 15 : Proportion de pays, (A) par région ; (B) globalement, autorisant la substitution par les biosimilaires au niveau de la pharmacie (N = 82 pays) (62)

Figure 16 : Les dix produits les plus vendus dans le monde en 2017 (72)

Figure 17 : Modifications des prix par jour de traitement suite à l'arrivée des biosimilaires (année du lancement du premier biosimilaire) (73) HGH = hormone de croissance humaine

Figure 18 : Economies potentielles cumulées sur les cinq principaux marchés européens et aux EU grâce à l'arrivée de biosimilaires pour huit principales molécules biologiques sur la période 2016-2020 (71)

Figure 19 : Bénéfice des biosimilaires pour les prescripteurs et les patients

Figure 20 : Variation du volume de ventes par jour de traitement depuis le lancement des biosimilaires selon le type de molécules (74)

Figure 21 : Nombre de jours de traitement d'infliximab en UE en millions (% de changement en jours de traitement) (73)

Figure 22 : Evolution des prix après le lancement du biosimilaire pour l'EPO et le G-CSF (données 2015) (71)

Figure 23 : Illustration de l'hétérogénéité en UE - Variation du nombre de jours de traitement, du prix par jour de traitement de trois molécules biologiques (données 2014). Chaque point représente un pays de l'UE. (71)

Figure 24 : Parts de marché du biosimilaire de l'EPO en 2017 (versus le produit de référence) dans des pays de l'UE (73)

Figure 25 : Nombre de flacons d'infliximab distribués par la pharmacie et coûts d'acquisition du médicament (76)

Figure 26 : Conséquences du lancement d'un médicament biosimilaire (17)

Figure 27 : Politiques des payeurs pour les biosimilaires sur quelques marchés européens (Belgique, France, Allemagne) (71)

Figure 28 : Evolution de la part de jours de traitement d'infliximab (biosimilaire et médicament de référence) (%) en Finlande

Figure 29 : Politique des prix des médicaments biosimilaires (et génériques) en Autriche avant mars 2017 (85)

Figure 30 : Graphique en forêt de la différence de risque selon les maladies. La figure montre les données pour l'analyse per protocole. (93)

Figure 31 : Exemple de schéma d'étude sur l'interchangeabilité selon les recommandations de la FDA (94)

Figure 32 : Réponses de rhumatologues français à la question "Dans l'ensemble, connaissez-vous bien les médicaments biosimilaires ?" (N = 116) (106)

Figure 33 : Réponses de rhumatologue français à la question «Avez-vous l'impression d'être suffisamment informer pour prescrire des biosimilaires ? » (Aspects sur la qualité, sur la sécurité et sur l'efficacité évalués séparément) (n = 116) (106)

Figure 34 : Réponses de professionnels de santé du Royaume-Uni à la question « Quelle importance accordez-vous à ces différents facteurs quand vous prescrivez un biosimilaire ? » (107)

Figure 35 : Position de gastroentérologues européens sur la permutation et la substitution automatique en UE (n= 118) (108)

Figure 36 : Evaluation de la familiarité avec le terme « biosimilaire » dans différentes professions de santé. Réponse à la question « Quel item correspond le mieux à votre familiarité du terme « biosimilaire » ? (109)

Figure 37 : Evaluation des inquiétudes sur les biosimilaires dans diverses spécialités médicales. Réponses à la question « Etes-vous inquiets concernant la sécurité et l'efficacité lorsque vous envisagez d'initier un traitement avec un biosimilaire ou de permuter un patient par un biosimilaire ? ». (A) Patients naïfs : préoccupations sur la sécurité. (B) Patients naïfs : préoccupations sur l'efficacité. (C) Permutation : préoccupations sur la sécurité. (D) Permutation : préoccupations sur l'efficacité (107)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents domaines d'application des biosimilaires autorisés en France selon la classification ATC (14), (15), (16)

Tableau 2 : Avantages et inconvénients de l'utilisation de cellules eucaryote ou procaryote pour la production de médicaments biologiques (24)

Tableau 3 : Sources de différences dans le procédé de production d'un médicament issu de synthèse chimique et d'un médicament biologique (10)

Tableau 4 : Différences du dossier d'enregistrement d'AMM entre les génériques et biosimilaires (16)

Tableau 5 : Ventes mondiales en milliards de dollars des médicaments biotechnologiques sur la période 2010-2017 et prévisions pour la période 2018-2024 (54)

Tableau 6 : Biosimilaires approuvés en UE par l'EMA (59). *Corrections et mises à jour du 13/03/2019 à l'aide du site internet de l'EMA.

Tableau 7 : Biosimilaires approuvés aux EU par la FDA. Données issues de (51). *Mises à jour du 19/06/2019 à l'aide du site internet de la FDA. Sur fond gris = spécialité non commercialisée

Tableau 8 : Biosimilaires approuvés au Japon par la PMDA. Données issues de (48). Dernière mise à jour le 14/12/2018.

Tableau 9 : Facteurs pouvant influencer l'immunogénicité des médicaments biologiques (liste non exhaustive)

Tableau 10 : Comparaison des différentes approches dans le monde pour la dénomination des biosimilaires (38)

Liste des abréviations

ADA : Anti-Drug Antibodies ou Anticorps anti-médicament

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

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

BMWP : Biosimilar Medicinal Products Working Party

BPCI : Biologics Price Competition and Innovation

CE : Commission Européenne

CSP : Code de la Santé Publique

Da : Dalton

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP : Dossier Pharmaceutique

EI : Effets Indésirables

EMA : European Medicines Agency

EPO : ErythroPOïétine ou EPOïétine

ESNO : European Specialist Nurses Organisations

EU : Etats-Unis

FDA : Food and Drug Administration

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou Facteur de Croissance hématopoïétique
Granulocytaire

HGH : Human Growth Hormon ou Hormone de croissance humaine

ICH : International Council for Harmonisation

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MCB : Master Cell Bank ou Banque Cellulaire Maîtresse

MHLW : Ministry of Health, Labor and Welfare

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PASS : Post-Authorisation Safety Studies ou Etudes de Sécurité Post-Autorisation

PD : Pharmacodynamique

PGR : Plan de Gestion des Risques

PK : Pharmacocinétique

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TNF : Tumor Necrosis Factor

UE : Union Européenne

WCB : Working Cell Bank ou Banque Cellulaire de Travail

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS ET ENSEIGNANTS/CHERCHEURS	2
REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
TABLE DES MATIERES	11
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1 : CONTEXTE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	15
1. DEFINITIONS.....	15
1.1. MEDICAMENT	15
1.2. MEDICAMENT GENERIQUE.....	15
1.3. MEDICAMENT BIOLOGIQUE	15
1.4. MEDICAMENT BIOLOGIQUE SIMILAIRE OU « BIOSIMILAIRE »	16
2. HISTORIQUE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES.....	17
3. APPLICATIONS DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES EN SANTE.....	19
3.1. APPLICATIONS EN UNION EUROPEENNE.....	20
3.2. PRINCIPAUX MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES	22
4. COMPLEXITE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	26
4.1. COMPLEXITE PROPRE A LA MOLECULE	27
4.2. COMPLEXITE LIEE AU DEVELOPPEMENT ET A LA PRODUCTION	30
4.3. COMPLEXITE DU PRODUIT FINI	35
5. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES.....	39
5.1. BREVETS	39
5.2. UNION EUROPEENNE.....	40
5.3. AUTRES ZONES.....	44
6. MARCHE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	46
6.1. CROISSANCE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	46
6.2. DIFFERENTS ACTEURS DU MARCHE	48
6.3. DIFFERENTES STRATEGIES D'INVESTISSEMENT ET DE DEVELOPPEMENT.....	50
6.4. « BIG PHARMA »	52
6.5. DESCRIPTION DES BIOSIMILAIRES PRESENTS SUR LES PRINCIPAUX MARCHES MONDIAUX	53

CHAPITRE 2 : INTERCHANGEABILITE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	58
1. DEFINITIONS ET HETEROGENEITE MONDIALE	58
1.1. UNION EUROPEENNE.....	58
1.2. AMERIQUE DU NORD.....	61
1.3. AUTRES PAYS.....	62
2. ASPECTS ECONOMIQUES ET CONSEQUENCES.....	63
2.1. INTERET ECONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES	63
2.2. REDUCTION DES COUTS	64
2.3. CONSEQUENCES	66
2.4. PERSPECTIVES FUTURES	74
3. ASPECTS CLINIQUES	78
3.1. GENERALITES.....	78
3.2. DONNEES ACTUELLES	82
3.3. NECESSITE D'ETUDES ET DE DONNEES SUPPLEMENTAIRES	88
3.4. CONCEPTION DES ETUDES	90
3.5. RECOMMANDATIONS SUR LA CONDUITE A TENIR	93
4. PHARMACOVIGILANCE ET TRAÇABILITE	94
4.1. PHARMACOVIGILANCE.....	94
4.2. TRAÇABILITE	98
5. COMMUNICATION ET EDUCATION	102
5.1. BESOIN D'INFORMATION ET D'EDUCATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	102
5.2. NOTIONS A ABORDER AVEC LES PATIENTS	107
5.3. EXEMPLES DE DOCUMENTS D'INFORMATION DISPONIBLES.....	110
CONCLUSION.....	116
BIBLIOGRAPHIE	117
SERMENT DE GALIEN	125

Introduction

Grâce à l'évolution des connaissances en biologie à la fin du XX^{ème} siècle, les médicaments biologiques ont pu connaître des avancées majeures. Les biotechnologies n'ont cessé d'apporter des améliorations et un arsenal thérapeutique de plus en plus important s'est offert aux professionnels de santé et aux patients dans des domaines comme l'oncologie ou les maladies inflammatoires. Cependant, ces médicaments sont très chers et contribuent à l'augmentation des dépenses de santé. La tombée des brevets dans le domaine public permet l'arrivée de médicaments similaires, mais pas identiques, appelés les biosimilaires. Ces médicaments ont un prix moins élevé et offrent l'opportunité aux systèmes de santé d'effectuer d'importantes économies. Les médicaments biologiques se répartissent en plusieurs catégories dont les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux mais également les vaccins, les produits dérivés du sang ou encore les thérapies cellulaires. Dans ce travail, nous nous intéresserons essentiellement aux protéines et aux anticorps monoclonaux qui constituent la grande majorité des médicaments biologiques actuellement sur le marché.

Dans un contexte d'innovation thérapeutique et de nécessité de contrôle des dépenses, une question se pose sur la possibilité de pouvoir utiliser, indifféremment, le médicament biologique de référence et le(s) biosimilaire(s), comme cela peut être le cas pour les médicaments issus de la synthèse chimique et le(s) générique(s). L'objectif de cette thèse est d'explorer les concepts de l'interchangeabilité et de la substitution des médicaments biologiques sous différents aspects.

Ce travail est divisé en deux chapitres. Le premier chapitre sera consacré à la présentation des médicaments biologiques et leur contexte. Après avoir vu leurs origines et les différentes applications en santé, nous aborderons leur complexité et les spécificités réglementaires qui en découlent. Pour finir, une présentation du marché des médicaments biologiques sera réalisée afin d'évaluer leur importance sur le marché pharmaceutique. Puis, le second chapitre présentera les

concepts de l'interchangeabilité et de la substitution. Nous aborderons les aspects économiques et cliniques des biosimilaires et de l'interchangeabilité. Nous terminerons par un bilan des connaissances et de la perception de l'interchangeabilité par les professionnels de santé et par l'importance de l'information et de l'accompagnement des patients en cas de changement de traitement.

Chapitre 1 : Contexte des médicaments biologiques

1. Définitions

Tout d'abord, quelques rappels concernant les définitions des termes sont nécessaires.

1.1. Médicament

Le médicament est défini par la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 comme étant : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* » (1). Cette définition est retrouvée dans la législation française, à l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), qui étend la définition pour les médicaments à usage vétérinaire.

1.2. Médicament générique

Pour mieux comprendre la différence entre un médicament générique et un médicament biologique similaire, rappelons la définition d'un médicament générique. Selon la directive citée précédemment et l'article L5121-1 du CSP, on entend par médicament générique : « *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.* » (1).

1.3. Médicament biologique

Selon la même directive, on entend par médicament biologique « *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.* » (1).

La partie I de l'annexe I de la directive 2001/83/CE et la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n°2309/93 précise que sont considérés comme des médicaments biologiques les médicaments suivants : « *les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains* » ainsi que « *les médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants* :

- *Technologie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant*
- *Expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères*
- *Méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.*

Médicaments vétérinaires, y compris ceux non issus de la biotechnologie, destinés principalement à être utilisés comme améliorateurs de performance pour promouvoir la croissance ou pour augmenter la productivité des animaux traités. » (1) (2).

1.4. Médicament biologique similaire ou « biosimilaire »

Un médicament biologique similaire est un médicament très similaire à un autre médicament (dit « médicament biologique de référence ») déjà autorisé pour la commercialisation et dont les brevets et les droits d'exclusivité ont expiré. Une comparaison approfondie a permis de démontrer qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative entre le biosimilaire et le médicament de référence. Le biosimilaire a la même composition qualitative et quantitative en substance active, la même forme pharmaceutique et prend en charge les mêmes pathologies dans les mêmes posologies que le médicament biologique de référence. (3)

La directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE, donne une définition d'un médicament biologique similaire.

Aux termes de la directive, « *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. » (4).

2. Historique des médicaments biologiques

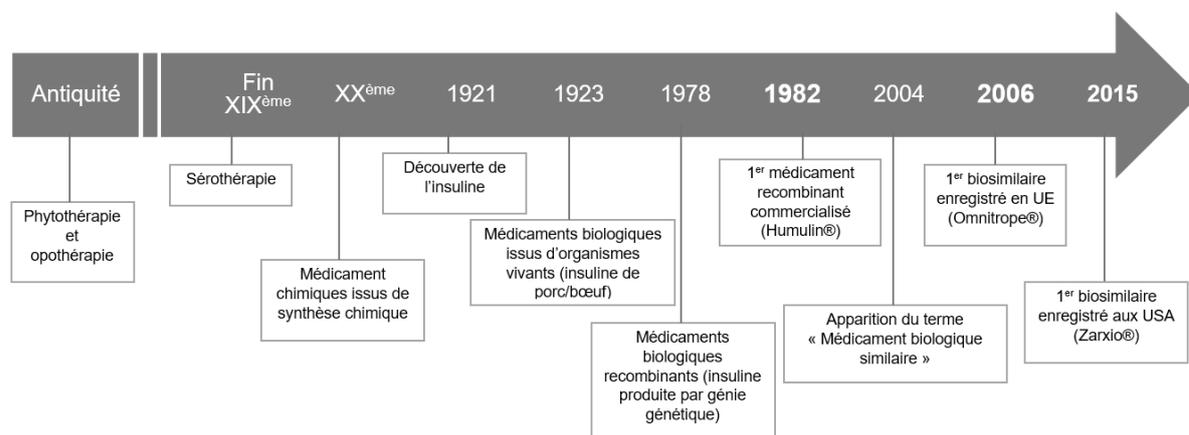


Figure 1 : Frise chronologique sur le développement des produits biologiques et des biosimilaires (5)

La Figure 1 représente une frise chronologique regroupant les étapes majeures dans le développement historique des produits biologiques et biosimilaires.

Depuis très longtemps l'Homme utilise les organismes vivants pour se soigner. Dès l'Antiquité, les plantes, les animaux et les humains étaient utilisées à des fins thérapeutiques. C'est ce que l'on appelle la phytothérapie : étymologiquement « thérapie des plantes » et l'opothérapie « l'administration à visée thérapeutique d'extraits d'organes d'origine animale ou humaine ». Parmi les produits utilisés et leurs utilisations de l'époque, on peut citer le foie, les mouches pour éviter la chute des cheveux et la pâte d'escargot pour ses vertus cicatrisantes. Ces pratiques se sont perpétuées durant des siècles. (5)

A la fin du XIX^{ème} siècle apparaît la sérothérapie qui consiste en une administration à visée thérapeutique de sérums (fraction liquidienne du sang coagulé) d'origine animale ou humaine contenant des anticorps spécifiques et capables de neutraliser un antigène microbien, une toxine,

une bactérie, un venin ou un virus. Cette découverte fut le fruit de travaux menés par plusieurs grands scientifiques tels que Maurice Raynaud, Jules Héricourt, médecins et Charles Richet, professeur de physiologie. La première utilisation de la sérothérapie fut pour soigner la diphtérie, grande maladie épidémique mortelle de l'époque. Emile Roux réalisa le premier sérum antidiphtérique à partir de sérum de cheval en reprenant les travaux d'Emil Adolph von Behring et Shibasaburo Kitasato. (6)

Le XX^{ème} siècle a vu l'essor de médicaments issus de synthèse chimique : aspirine, antibiotiques, médicaments neurologiques, analgésiques...grâce à des avancées majeures en chimie. (7) Toutefois, l'intérêt pour les produits issus du vivant perdure. Les canadiens Frederick Grant Banting et Charles Best découvrent l'insuline en 1921 et son utilisation dans le traitement du diabète. Deux ans après, des laboratoires se lancent dans la production d'insuline extraite de pancréas de bœuf ou de porc. Sa structure chimique ne sera déterminée qu'en 1955 par le biochimiste anglais Frédérick Sanger et permettra de mettre en évidence des différences entre l'insuline humaine et les insulines animales, jusqu'alors utilisées comme traitement du diabète. (8)

En 1978, les laboratoires Eli Lilly mettent au point la première insuline humaine recombinante, produite par génie génétique grâce à deux chercheurs américains, Stanley Cohen et Herbert Boyer. Ils créent une version recombinante du gène humain de l'insuline et l'introduisent dans le plasmide d'une bactérie *Escherichia Coli* qui produira ensuite cette protéine. Elle sera disponible en 1982 sous le nom d'Humulin. Il s'agira du premier médicament biologique commercialisé aux Etats-Unis (EU). (9)

Durant les années suivantes, plusieurs autres médicaments biologiques issus du génie génétique arrivent sur le marché : hormone de croissance, vaccin, interféron alfa, thrombolytique... (10)

En 2004, la notion de « médicament biologique similaire » apparaît en Union Européenne (UE) à travers la directive 2001/83/CE, amendée par les directives 2003/63/CE et 2004/27/CE. Les médicaments biologiques tombés dans le domaine public peuvent être copiés. Ainsi, le 12 avril 2006 est enregistré le premier biosimilaire par l'European Medicines Agency (EMA). Il s'agit de la somatropine, une hormone de croissance commercialisée sous le nom d'Omnitrope par le laboratoire Sandoz, qui est un biosimilaire de Genotropin de Pfizer. (9)

Aux EU, le laboratoire Sandoz avait déposé une demande pour commercialiser l'Omnitrope en juillet 2003 qui s'était soldée par un avis de la Food and Drug Administration (FDA), en septembre 2004, stipulant qu'elle était dans l'impossibilité de parvenir à une décision faute de réglementation appropriée. Sandoz porta plainte contre la FDA sous motif que, selon la réglementation américaine, la FDA est dans l'obligation d'autoriser ou de refuser une demande d'autorisation de médicament. Cette plainte avait abouti à une décision judiciaire ordonnant à la FDA de statuer, qui par la suite octroya l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'Omnitrope sans réglementation spécifique sur les biosimilaires. (11) Une procédure d'autorisation spécifique pour les biosimilaires sera mise en place plus tard, en 2009, dans le cadre de la loi Biologics Price Competition and Innovation (BPCI). En 2015, Zarxio de Sandoz (filgrastim) biosimilaire de Neupogen du laboratoire Amgen sera le premier médicament enregistré via cette nouvelle procédure. Le décalage par rapport au marché européen est dû à une réglementation qui a mis plus de temps à se mettre en place aux EU. En 2019, l'UE comptabilisait 58 approbations de biosimilaires par l'EMA contre 20 biosimilaires par la FDA aux EU. (12)

3. Applications des médicaments biologiques en santé

Grâce aux médicaments biologiques, on peut prévenir et/ou traiter des maladies graves, invalidantes ou rares pour lesquelles les médicaments issus de la synthèse chimique ne proposaient pas, ou peu, de solutions. Les médicaments biologiques sont des molécules que l'on retrouve naturellement dans le corps et qui ont la particularité d'être complexes telles que des hormones, des enzymes, des facteurs de coagulation, des cytokines ou encore des anticorps. Ils

permettent, par exemple de remplacer une protéine absente ou non fonctionnelle, ce qui constitue un avantage conséquent par rapport aux molécules chimiques qui ne peuvent pas remplacer une protéine absente.

3.1. Applications en Union Européenne

A ce jour, l'UE est la zone géographique qui a approuvé le plus de médicaments biosimilaires, ayant été la première à mettre en place une réglementation spécifique pour leur autorisation du fait de la pression des industries pharmaceutiques. De ce fait, nous allons nous intéresser à ce secteur afin d'analyser les différentes applications des biosimilaires.

Dans l'objectif de dresser un bilan des domaines thérapeutiques dans lesquels s'inscrivent les biosimilaires actuellement autorisés en France, nous allons procéder à une analyse en utilisant la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). Il s'agit d'une classification standard, internationale et reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les médicaments sont classés en groupes dans cinq niveaux différents. Nous nous intéresserons aux deux premiers niveaux, à savoir :

- Niveau 1 : le groupe anatomique (l'organe ou le système sur lequel agit la substance active)
- Niveau 2 : le groupe thérapeutique

Les niveaux 3, 4 et 5 correspondent aux groupes « pharmacologique », « chimique », et « substance chimique » respectivement. (13)

En France, 48 biosimilaires détiennent une autorisation de mise sur le marché en août 2018, correspondant à 14 substances actives différentes (14). Parmi les biosimilaires autorisés en France, on retrouve une majorité d'immunosuppresseurs (27%) et d'antinéoplasiques (21%) (Figure 3). Des exemples d'indications des médicaments biosimilaires approuvés en France sont détaillés dans le Tableau 1.

Groupe anatomique (niveau 1) ^µ	Sous-groupe thérapeutique (niveau 2) ^µ	DCI* (nombre de biosimilaires)	Exemples d'indications [#]
A- Voies digestives et métabolisme	A10- Médicaments du diabète	Insuline Glargine (2)	Diabète
		Insuline Lispro (1)	Diabète
B- Sang et organes hématopoïétiques	B01 – Antithrombotiques	Enoxaparine (5)	Thrombose Veineuse Profonde, Embolie Pulmonaire, syndrome coronarien aigu
	B03 – Préparations anti-anémiques	Epoétine (5)	Anémie
G- Système génito-urinaire et hormones sexuelles	G03 – Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	Follitropine alfa (2)	Anovulation, stimulation de la croissance folliculaire multiple en cas d'AMP, déficit sévère en LH et FSH
H- Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	H01 – Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	Somatropine (1)	Retard de croissance, syndrome de Prader-Willi, déficit somatope sévère
	H05 – Médicaments de l'équilibre calcique	Teriparatide (2)	Ostéoporose
L- Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01 – Antinéoplasiques	Bevacizumab (1)	Cancers : colorectal, sein, bronchiques non à petites cellules, rein, ovaire, trompes de Fallope, péritonéal, col de l'utérus
		Rituximab (6)	Lymphome Non-Hodgkinien, Leucémie Lymphoïde Chronique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose
		Trastuzumab (3)	Cancer du sein, cancer gastrique
	L03 – Immunostimulants	Filgrastim (7)	Neutropénie
	L04 - Immunosuppresseurs	Adalimumab (6)	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite axiale, rhumatisme psoriasique, psoriasis, rectocolite hémorragique, maladie de Verneuil, uvéite, maladie de Crohn, arthrite juvénile iodopathique
		Etanercept (3)	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite axiale, rhumatisme psoriasique, psoriasis, arthrite juvénile iodopathique
Infliximab (4)		Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, psoriasis	

Tableau 1 : Les différents domaines d'application des biosimilaires autorisés en France selon la classification ATC (14), (15), (16)

^µSelon la classification ATC

*Dénomination Commune Internationale (DCI) des substances actives pour lesquelles il existe un biosimilaire en UE

[#]Liste non exhaustive, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour plus de détails.

A noter que le biosimilaire ne possède pas nécessairement toutes les indications du produit de référence. La liste des médicaments biosimilaires est issue du site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) actualisée en août 2018. Le biosimilaire Lusduna n'a pas été comptabilisée dans le tableau car il n'est plus autorisé suite à un retrait d'autorisation le 29 octobre 2018 à la demande du laboratoire pour des raisons commerciales.

En octobre 2018, la cinquantaine de biosimilaires approuvés par l'EMA en UE concernait 35 indications différentes. L'oncologie, la rhumatologie, la dermatologie et la gastroentérologie arrivent en tête avec respectivement 21%, 20%, 18% et 11% des indications dans ces domaines. De nombreux cancers sont concernés (cancer du sein, cancer bronchique, cancer des ovaires, lymphome non-hodgkinien etc.) ainsi que plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis, rectocolite hémorragique etc.) (Tableau 1). En bas du classement, on retrouve la cardiologie et la gynécologie avec seulement 1% des indications dans ces domaines (17). (Figure 2)

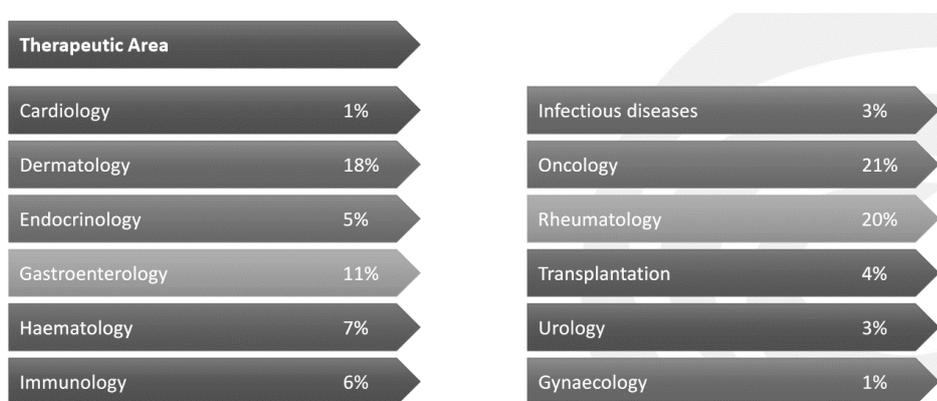


Figure 2 : La répartition des biosimilaires par aire thérapeutique sur 35 indications approuvées par l'EMA en date d'octobre 2018 (17)

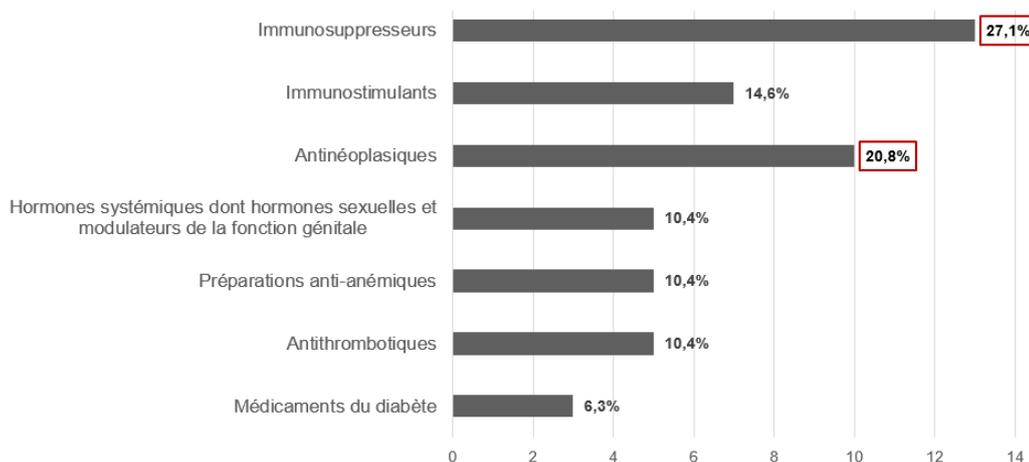


Figure 3 : Pourcentage de biosimilaires autorisés en France en août 2018 selon le sous-groupe thérapeutique de la classification ATC (16)

3.2. Principaux médicaments biosimilaires

Nous allons détailler quelques biosimilaires afin d'avoir un aperçu des différentes molécules présentes sur le marché.

3.2.1. Antinéoplasiques et immunomodulateurs

- Filgrastim (18) (19)

Le filgrastim est une glycoprotéine recombinante du facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire (G-CSF pour Granulocyte-Colony Stimulating Factor) qui stimule la production de granulocytes. Cet immunostimulant est produit par une bactérie via la technique de l'ADN recombinant.

Médicament biologique de référence : Neupogen (Amgen)

Indications : Neutropénie, mobilisation des cellules souches

Date d'obtention d'AMM du 1^{er} biosimilaire : 15/09/2008

Médicaments biosimilaires : Accofil, Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio...

Il existe également une forme pégylée (= avec une molécule de polyéthylène glycol) du filgrastim appelée pegfilgrastim. Il s'agit d'une forme à durée prolongée par diminution de la clairance rénale. Plusieurs biosimilaires ont eu une AMM (Pelgraz, Pelmeg, Ziextenzo) ayant pour médicament de référence Neulasta (Amgen).

- Etanercept (18)

L'etanercept, une protéine de fusion inhibitrice du TNF alpha (Tumor Necrosis Factor alpha), est également un immunostimulant. Le TNF est une cytokine impliquée dans le processus inflammatoire. L'etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Médicament biologique de référence : Enbrel (Pfizer)

Indications : Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis...

Date d'obtention d'AMM du 1^{er} biosimilaire : 14/01/2016

Médicaments biosimilaires : Benepali, Erelzi

- Anticorps monoclonaux (18)

Les anticorps monoclonaux physiologiques sont des glycoprotéines produites par les lymphocytes B qui reconnaissent spécifiquement des antigènes (microbes, toxines...) et qui pourront éventuellement permettre leur destruction ou leur inactivation. Les anticorps thérapeutiques sont des molécules complexes. En 1975, la technique des hybridomes a permis la production d'anticorps monoclonaux. Ce fut une amélioration majeure par rapport à la sérothérapie qui permettait seulement l'injection d'un mélange d'anticorps (population polyclonale). Le problème majeur des sérums était la difficulté à garantir une composition et donc une efficacité constante. De plus, ils provoquaient parfois des réactions allergiques très graves.

Le premier anticorps monoclonal murin commercialisé en 1986 a entraîné des réponses immunitaires contre les anticorps de souris et des effets thérapeutiques réduits. C'est seulement en 2003, qu'un anticorps monoclonal entièrement humanisé a été commercialisé. Ce sont donc des techniques relativement récentes. (20)

Les anticorps monoclonaux qui ont des biosimilaires actuellement sont des immunosuppresseurs (adalimumab, infliximab) ou des antinéoplasiques (rituximab, trastuzumab...). Les indications appartiennent aux sphères de l'oncologie et des maladies inflammatoires chroniques. Excepté pour l'infliximab, les biosimilaires d'anticorps monoclonaux sont apparus plus récemment du fait de leur complexité (Tableau 6).

Nous citerons comme exemple l'infliximab, première molécule à avoir eu un biosimilaire (anticorps chimérique humain/murin).

Médicament biologique de référence : Remicade (MSD)

Indications : Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, psoriasis...

Date d'obtention de l'AMM du 1er biosimilaire : 10/09/2013 (Inflectra)

Médicaments biosimilaires : Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessly

3.2.2. Hormones

- Somatropine (18)

La somatropine est une hormone de croissance. Elle joue un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Elle est produite dans des cellules d'*Escherichia Coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Médicament biologique de référence : Genotropin (Pfizer), Umatrope (Lilly)

Indications : Déficit en hormone somatotrope, retard de croissance, syndrome de Prader-Willi...

Date d'obtention d'AMM du 1er biosimilaire : 12/04/2006

Médicaments biosimilaires : Omnitrope, Zarzio

- Follitropine alpha (18)

La follitropine alpha est une hormone sexuelle et modulatrice de la fonction génitale. Elle est produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Médicament biologique de référence : Gonal-f (Merck Serono)

Indications : Hyperstimulation ovarienne en cas de procréation médicale assistée, hypofertilité, stimulation folliculaire...

Date d'obtention d'AMM du 1er biosimilaire : 27/09/2013

Médicaments biosimilaires : Ovaleap, Bemfola

3.2.3. Préparations antianémiques : l'érythropoïétine

L'érythropoïétine ou époïétine (EPO) est un facteur de croissance qui stimule principalement la production d'érythrocytes. Il s'agit d'une hormone glycoprotéique qui est impliquée dans toutes les phases d'érythropoïèse et qui existe sous plusieurs formes : alpha ou zêta par exemple. L'EPO est produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. (18)

Médicament biologique de référence : Eprex (Janssen)

Indications : Anémie, stimulation de l'érythropoïèse...

Date d'obtention d'AMM du 1^{er} biosimilaire : 28/08/2007

Médicaments biosimilaires : Binocrit, Retacrit, Abseamed, Silapo...

3.2.4. Médicaments du diabète

- Insuline glargine (18)

L'insuline glargine participe à la régulation du métabolisme glucidique. Son action est identique à celle de l'insuline naturelle, mais est de plus longue durée. Elle est absorbée plus lentement et plus régulièrement, ce qui permet de ne faire qu'une seule injection par jour. L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia Coli*.

Médicament biologique de référence : Lantus (Sanofi)

Indications : Diabète

Date d'obtention d'AMM du 1^{er} biosimilaire : 09/09/2014

Médicaments biosimilaires : Abasaglar, Semglee

- Insuline lispro

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine et participe donc à la régulation du métabolisme glucidique. Elle est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action apparaît plus rapidement et est de plus courte durée. L'insuline lispro est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia Coli*.

Médicament biologique de référence : Humalog (Lilly)

Indications : Diabète

Date d'obtention d'AMM du 1^{er} biosimilaire : 19/07/2017

Médicaments biosimilaires : Insulin lispro Sanofi

4. Complexité des médicaments biologiques

Les médicaments biologiques sont différents de ce que l'on connaît avec les médicaments issus de la synthèse chimique. Cette différence se retrouve à plusieurs niveaux : sur la molécule en elle-même, le processus de fabrication, le produit fini et leurs conséquences cliniques. Les

développeurs, fabricants ou contrôleurs de médicament sont soumis à de véritables défis scientifiques et technologiques pour garantir un produit sûr, de qualité et efficace.

4.1. Complexité propre à la molécule

4.1.1. Poids moléculaire

La masse moléculaire d'un principe actif d'origine biologique varie d'une dizaine à des centaines de kilo Dalton alors qu'elle est d'une centaine de Dalton (Da) pour le produit chimique. Par exemple, le paracétamol présente une masse moléculaire de 151 Da alors que l'interféron alpha a une masse moléculaire d'environ 19 000 Da et le rituximab d'environ 145 000 Da (16). Une importante diversité de tailles est retrouvée au sein même des substances biologiques (Figure 4). Le recours à des organismes vivants (bactéries, levures...) est indispensable car il n'est actuellement pas possible de produire des substances avec des masses moléculaires si élevées via la synthèse chimique.

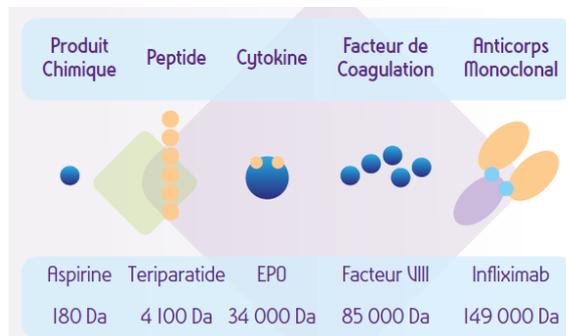


Figure 4 : Diversité des tailles et des conformations spatiales entre les substances chimiques et biologiques (18)

4.1.2. Organisation spatiale

Les médicaments issus de la synthèse chimique sont des molécules qui ont une organisation simple car elles possèdent une structure plane avec une flexibilité très réduite. A contrario, les molécules biologiques sont plus complexes et très flexibles.

La grande majorité des substances actives des médicaments biologiques sont des protéines. Les protéines ont une taille et une complexité structurale variable. On peut trouver de simples

protéines comme l'insuline ou l'hormone de croissance ou des plus complexes telles que les facteurs de la coagulation ou les anticorps monoclonaux (Figure 4). (21)

Une protéine est composée d'une séquence d'acides aminés dont l'ordre les distingue les unes des autres. La séquence d'acides aminés détermine la forme tridimensionnelle de la protéine. Pour pouvoir être fonctionnelle, une protéine passe par différentes structures successivement (Figure 5). La structure primaire correspond à l'enchaînement des acides aminés. La structure secondaire correspond au repliement local de la chaîne d'acides aminés (en feuillet ou en hélice). Enfin, les structures tertiaire et quaternaire correspondent respectivement au repliement de la chaîne d'acides aminés dans l'espace puis à l'assemblage de plusieurs de ces chaînes via des liaisons diverses comme les liaisons hydrogènes, hydrophobes, électrostatiques ou covalentes. Toute dénaturation de la protéine peut entraîner la perte de sa fonction. Pour la conservation de l'activité biologique et pour garantir l'efficacité et la sécurité de la protéine, il est donc primordial de préserver sa structure.

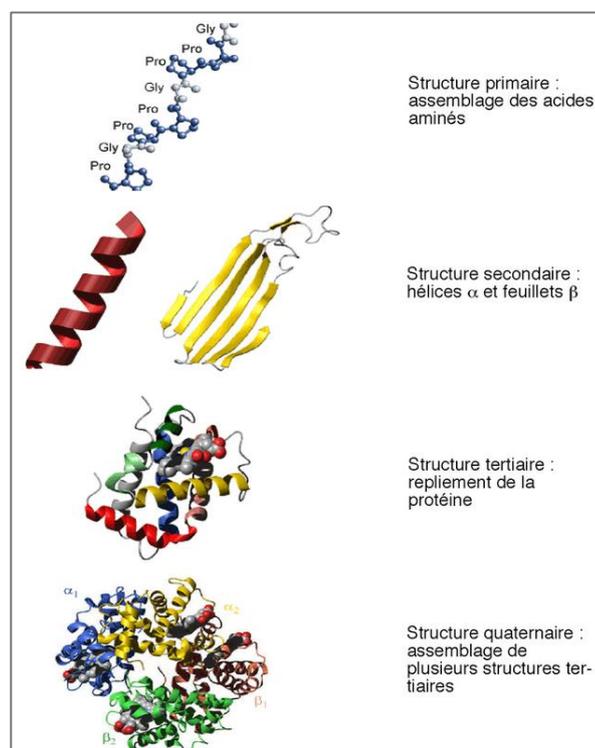


Figure 5 : Les différentes structures d'une protéine (22)

4.1.3. Modifications post-traductionnelles

La fabrication d'une protéine nécessite deux étapes majeures : la transcription et la traduction. La transcription correspond à la synthèse d'une copie inversée d'un brin d'ADN, dans le noyau de la cellule. Une fois la copie obtenue, elle quitte le noyau pour aller dans le cytoplasme afin d'être lue et convertie en une séquence d'acides aminés par le ribosome. C'est ce que l'on appelle la traduction. Le résultat final constitue une chaîne d'acides aminés.

Une fois la traduction terminée, de nombreuses modifications se produisent que l'on appelle « modifications post-traductionnelles ». Elles constituent la maturation de la chaîne d'acides aminés et permettent des modifications d'activité (inhibition, activation) et ont lieu dans la cellule, les organites ou hors de la cellule. La Figure 6 schématise les différentes étapes de la synthèse protéique. (23)

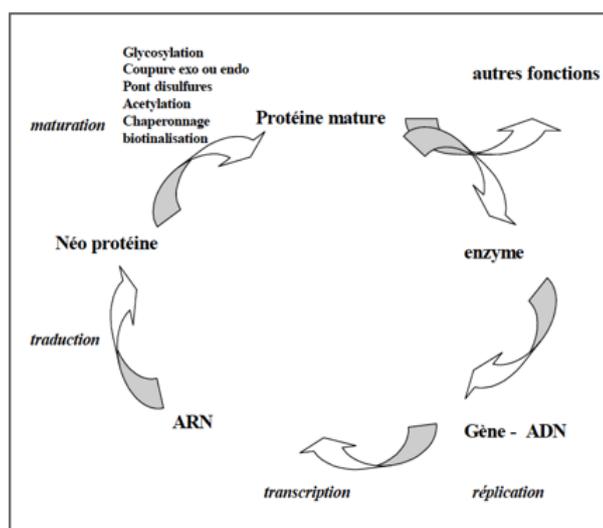


Figure 6 : Les étapes de synthèse d'une protéine (24)

Les protéines peuvent subir de multiples modifications post-traductionnelles : glycosylation, clivage de la chaîne polypeptidique, sulfatation, formation de ponts covalents, sulfonation, phosphorylation, etc. Ces modifications sont essentielles pour que la protéine soit fonctionnelle et ajoutent une complexité pour la production des médicaments issus du vivant. La glycosylation, par exemple, peut avoir plusieurs rôles : la reconnaissance et l'adhésion cellulaire, le contrôle du repliement des protéines, la modulation métabolique d'enzymes, le transport et l'adressage de protéines ou un rôle structural (25).

Lors de la production des médicaments biologiques, la maîtrise et le contrôle des procédés de fabrication sont indispensables car le profil de glycosylation en dépend. (26) De plus, un profil de glycosylation différent du biosimilaire par rapport au médicament de référence peut entraîner une moindre efficacité, une moindre réponse thérapeutique (27) ainsi qu'un pouvoir immunogène plus important pouvant causer des effets secondaires. Cela peut générer des craintes quant à la prescription des biosimilaires.

4.2. Complexité liée au développement et à la production

4.2.1. Source biologique

Les médicaments biologiques sont caractérisés par l'utilisation d'une source biologique pour être produits. Ils sont obtenus soit par une extraction ou une purification à partir de tissus ou fluides animaux ou humains, soit par des procédés de « biotechnologie » c'est-à-dire en utilisant des organismes génétiquement modifiés pour exprimer des protéines d'intérêt thérapeutique de séquence humaine. Le système de production de la substance biologique est donc soumis à la variabilité du vivant qui induira une certaine variabilité dans le profil de qualité du produit. Les systèmes de production utilisés sont variés. On peut par exemple trouver des bactéries, des levures, des cellules de mammifères ou de végétaux (28).

En biotechnologie, le choix de l'organisme de production est déterminant pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Plusieurs paramètres sont à étudier pour choisir le système d'expression le plus adapté (liste non exhaustive) :

- Les modifications post-traductionnelles ;
- Le rendement : quantité et rapidité de production ;
- Les conditions de culture : contamination et stabilité ;
- L'immunogénicité ;
- Les coûts.

Une comparaison des différents modèles de cellules permet d'éclairer le choix (Tableau 2). Si l'on choisit de produire une protéine dont des modifications post-traductionnelles sont indispensables à l'activité pharmacologique, il conviendra de choisir un système de production capable de les effectuer. Les procaryotes n'en sont pas capables mais avant de rejeter ce modèle, il peut être utile d'étudier s'il est possible d'effectuer ces modifications ultérieurement. (24) Le fabricant doit donc adapter le choix de la source biologique afin d'utiliser le modèle le plus adéquat.

	Avantage	Inconvénient
Cellule procaryote	Quantité Rapidité et flexibilité	Modifications post-traductionnelles Protéines insolubles Contaminants procaryotes
Cellule mammifères ou d'insecte	Modifications post-traductionnelles Glycosylation Protéolyse (signal) Solubilité Sécrétion	Manipulation des cellules Stérilité conditions de prolifération optimum Mise au point longue coût

Tableau 2 : Avantages et inconvénients de l'utilisation de cellules eucaryote ou procaryote pour la production de médicaments biologiques (24)

Pour la fabrication de protéines via la technologie de l'ADN recombinant, la constitution de banques cellulaires est indispensable une fois que la source biologique a été choisie. Elles constituent la source unique et reproductible de la production du médicament. Suite à l'obtention d'un clone cellulaire ayant intégré le gène codant pour la protéine d'intérêt, une sélection des cellules exprimant la molécule et une amplification sont faites pour constituer une réserve ou banque cellulaire : la Master Cell Bank (MCB). Des échantillons de MCB sont conservés congelés dans plusieurs endroits distincts et ultra sécurisés ; leur perte conduirait à l'arrêt définitif de la production et de la commercialisation du médicament. De cette MCB sera issue la Working Cell Bank (WCB) qui sera la banque cellulaire sur laquelle on travaillera pour commencer la production industrielle. (29)

4.2.2. *Caractérisation et détermination de la qualité*

La qualité pharmaceutique assure que le médicament répond à des normes prédéfinies et qu'il est adapté à l'utilisation clinique. Elle doit absolument être garantie car la non-qualité peut être dangereuse pour le patient. Elle peut apporter des problèmes de tolérance et une modification de l'activité thérapeutique (diminution d'efficacité par exemple).

A l'inverse des médicaments chimiques et malgré des analyses complexes, il n'est pas possible de caractériser et d'analyser entièrement des molécules issues d'une source biologique. La complexité de la structure d'une molécule biologique et la diversité des impuretés et des contaminants sont des exemples de frein à une caractérisation complète du produit.

La démonstration de la qualité en UE se base sur de nombreuses études lors du développement pour l'obtention de l'AMM, que ce soit pour un nouveau médicament biologique ou pour un biosimilaire. Comme le précise la directive 2001/83/CE, plusieurs méthodes combinées sont requises « la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques » (1). Ces études visent à fournir des informations sur, par exemple, les propriétés physico-chimiques et immunochimiques, le profil de pureté/impuretés/contaminants, l'activité biologique ou encore la stabilité. L'établissement de spécifications est indispensable pour garantir l'uniformité des lots. La guideline Q6B « *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products* » de l'International Council for Harmonisation (ICH) fournit les principes généraux sur les spécifications dans le but d'assurer la qualité des produits biologiques. (30)

Si on prend l'exemple des impuretés et des contaminants, les impuretés peuvent être issues du procédé (milieux de culture de cellules, protéines de cellules hôtes, solvants...) ou du produit (précurseurs, produits de dégradation...). Les contaminants quant à eux, sont des substances qui ne font pas partie du procédé de fabrication et qui ont été introduites de manière accidentelle comme par exemple des espèces microbiennes. Une attention toute particulière doit être portée au

choix et au contrôle du procédé de fabrication afin de les éviter ou limiter. Les traces de résidus provenant de la fabrication doivent être contrôlées et ne pas dépasser les valeurs acceptables. (18) (27)

La qualité des médicaments biologiques est également rigoureusement contrôlée lors de la libération de chaque lot de production. Un ensemble approprié de méthodes d'analyse est nécessaire et leur choix doit être justifié par le fabricant. (30) Les contrôles ne reprennent pas toutes les études effectuées lors du développement et dépendent de la substance active et de la forme pharmaceutique utilisée. Ils comprennent par exemple l'étude des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, de la pureté et de la stabilité. Les lots peuvent ne pas être identiques mais doivent se situer dans des normes qualité très strictes et définies au préalable.

4.2.3. Procédé de fabrication et son contrôle

Les organismes vivants sont très sensibles, même à de légères variations des procédés de fabrication. Pour avoir des produits aussi semblables que possible, il est nécessaire que les conditions de fabrication soient strictement identiques. La Figure 7 présente les différentes étapes de fabrication d'un produit biologique. Par exemple, la culture cellulaire et la fermentation sont des étapes très critiques qui conditionnent l'identité, la pureté et l'activité du produit biologique. Une quelconque modification (volontaire ou non) des paramètres à l'une de ces étapes peut avoir un impact significatif sur la culture et conduire à une variabilité de la qualité.

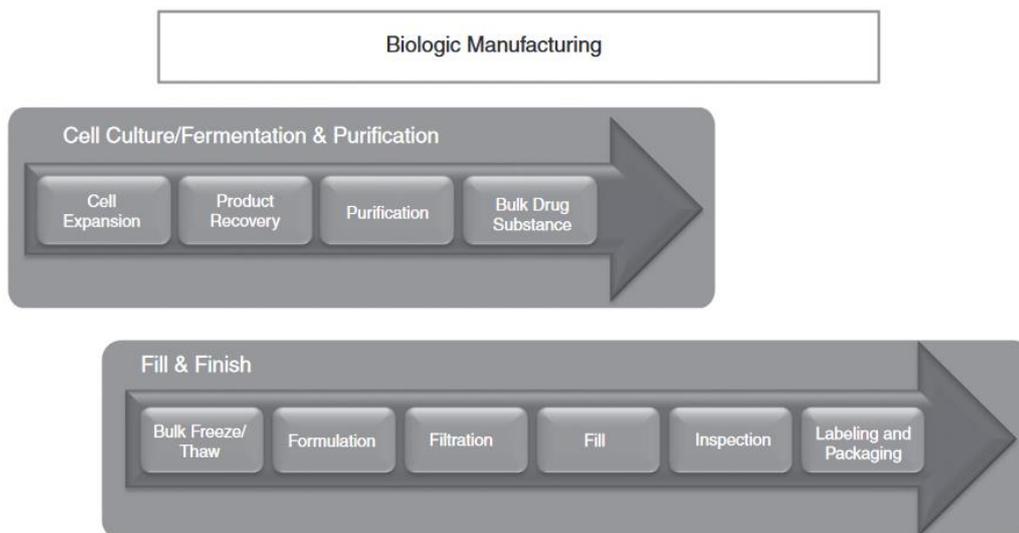


Figure 7 : Les étapes de fabrication des produits biologiques : culture cellulaire, fermentation, purification, remplissage et emballage (31)

Ainsi, tout changement dans le processus doit donc être rigoureusement analysé et contrôlé. Ces modifications sont encadrés, notamment par les guidelines Q5E « *Comparability of biotechnology/biological products subject to changes in their manufacturing process* » (32) de l'ICH et « *Comparability of biotechnology-derived medicinal product after a change in the manufacturing process : non-clinical and clinical issues* » de l'EMA. Selon la nature du changement, le risque sur la qualité sera plus ou moins élevé et les données requises seront différentes, elles peuvent aller des données analytiques aux données cliniques (Figure 8). A noter qu'en cas de changement dans le procédé de fabrication une fois l'AMM du biosimilaire obtenue, la réglementation n'exige pas une nouvelle démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le produit de référence. (33)

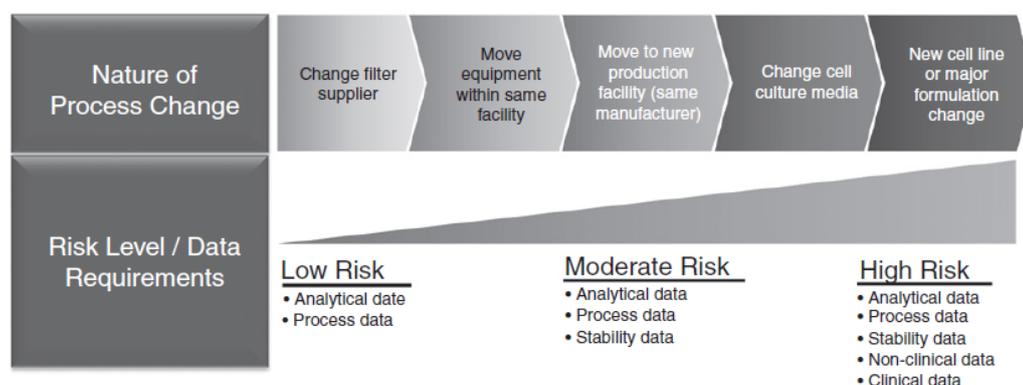


Figure 8 : Nature des changements dans le procédé de fabrication, niveaux de risque et données nécessaires à l'évaluation de la comparabilité (31)

Dans le cas du biosimilaire comparé à son médicament de référence, des procédés de fabrication différents peuvent entraîner des variations. Cela conditionne toute la complexité des biosimilaires, qui sont « hautement similaires » à leur référence et non identique. Le dossier d'enregistrement d'AMM des biosimilaires exige des études de comparabilité afin d'étudier les conséquences des différences avec le médicament de référence sur la sécurité et l'efficacité. (34)

4.3. Complexité du produit fini

4.3.1. Micro-hétérogénéité

La micro-hétérogénéité peut se définir comme une variabilité mineure liée à la variabilité naturelle du vivant (35). Cette variabilité n'est normalement pas quelque chose que l'on retrouve dans la synthèse chimique (Figure 9). Dans le cas de la synthèse chimique, une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif est obtenue alors qu'une production biologique conduit à une population mixte sous forme de variants.

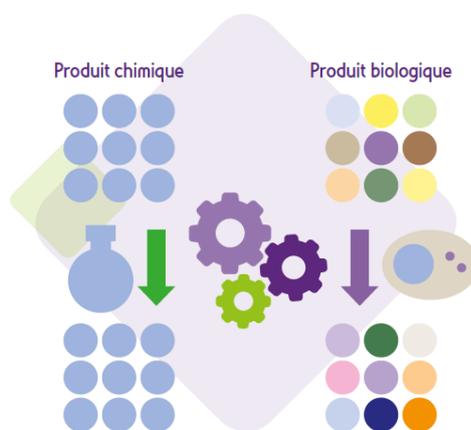


Figure 9 : Comparaison d'une fabrication de produit chimique versus produit biologique (18)

Pour un même médicament biologique, on peut ainsi voir des structures moléculaires légèrement différentes, au sein d'un même lot et entre les différents lots de production. La Figure 10 l'illustre au niveau de la glycosylation de la protéine (les triangles représentent des sucres) alors que la séquence d'acides aminés (les ronds) reste inchangée pour tous les lots. Pour ce produit, cette différence se situe dans les limites des exigences de qualité et n'engage donc en rien l'activité biologique de la molécule. En pratique, si le processus de fabrication utilisé reste le même, la

variabilité inter-lot ou intra-lot est très faible. (21) Cette micro-hétérogénéité est également retrouvée entre un médicament de référence et son biosimilaire (Figure 10) (27).

Le degré et le profil d'hétérogénéité doivent être caractérisés afin d'assurer l'uniformité entre les lots. La présence des variants doit être surveillée et contrôlée au moyen de critères d'acceptation prédéfinies provenant des données des lots utilisés pour les études précliniques et cliniques. Lorsque le produit analysé ne se situe pas dans ces limites qualité, il ne correspond alors pas aux exigences du biosimilaire qui a eu l'AMM et ne pourra donc pas être commercialisé. Ceci montre l'importance de fixer des spécifications et des critères d'acceptation fiables pour la caractérisation des médicaments.

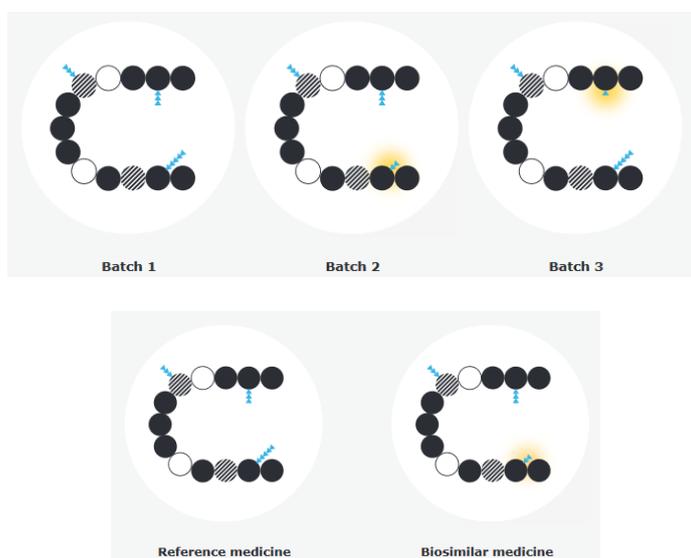


Figure 10 : Exemple de variabilité entre différents lots d'un même médicament biologique (en haut) et entre un médicament de référence et son biosimilaire (en bas) (21) ; légende : rond = acide aminé ; petit triangle = sucre

4.3.2. Immunogénicité

L'immunogénicité est une préoccupation majeure des médicaments biologiques. Ayant un poids moléculaire élevé, les molécules biologiques peuvent être reconnues par le système immunitaire et provoquer, dans certains cas, une réaction immunitaire, contrairement aux molécules chimiques qui sont de petites tailles. Cette réaction indésirable peut être engendrée par tout produit biologique, même d'origine humaine ou entièrement humanisée (36). L'immunogénicité peut ainsi se définir comme la capacité d'une substance à déclencher une réponse immunitaire

conduisant à la production d'anticorps chez un patient receveur. Le système immunitaire est capable de différencier les molécules « du soi » des molécules du « non-soi » (antigène). Il va réagir selon deux attitudes : soit l'organisme va tolérer l'introduction de la nouvelle molécule (ce que l'on souhaite), soit il va se sensibiliser et produire des anticorps spécifiques de la molécule du « non- soi ». Les anticorps anti-médicaments (ADA pour anti-drug antibodies) peuvent être neutralisants et bloquer l'activité de la molécule thérapeutique par exemple, ou non neutralisants. Cette reconnaissance est gardée en mémoire et permet à l'organisme de produire de nouveau des anticorps lors d'un nouveau contact avec l'antigène. (37) La décision de tolérance ou de sensibilisation du médicament biologique est donc dépendante de chaque patient. (38)

La très petite structure moléculaire reconnue par les récepteurs des cellules effectrices du système immunitaire s'appelle les épitopes. Les protéines portent souvent plusieurs épitopes différents. Leur reconnaissance dépend de leur accessibilité dans l'espace. Certains épitopes peuvent être « cachés », par exemple selon le repliement de la protéine, si elle est de grande taille ou si elle est fortement glycosylée. Comme les épitopes peuvent ne représenter que quelques acides aminés, ils peuvent être communs ou très similaires à ceux retrouvés sur d'autres molécules et entraîner une réactivité croisée. Ainsi, si l'épitope présent sur une protéine thérapeutique a déjà été rencontré auparavant via une autre molécule par le système immunitaire, celui-ci réagira suite à l'administration de la protéine thérapeutique. (26) De plus, les glycosylations sont très redondantes dans le monde du vivant, ce qui explique des réactions croisées entre des bactéries et des cellules ou tissus humains. (39)

Il est important de maîtriser les réactions immunologiques pour garantir un maximum de sécurité aux patients et diminuer le risque d'effets indésirables (EI). Ainsi, des données cliniques sur l'immunogénicité sont généralement requises lors du développement du médicament biologiques (similaires ou non) via des études à court et long terme pour évaluer, respectivement, les réactions liées à la perfusion et les réactions retardées liées à l'évolution de la réponse. (35) De plus, l'immunogénicité requiert un suivi spécifique après la mise sur le marché du médicament.

Par conséquent, l'ensemble de ces éléments démontrent la complexité d'un médicament biologique comparé à un médicament chimique (Tableau 3). Leur caractérisation totale est plus difficile due notamment à leur structure (poids moléculaire, modifications post-traductionnelles), à leur mode de production (micro-hétérogénéité, profil d'impuretés plus large) et à la nature du produit (sensibilité à l'environnement, immunogénicité) (35). Les étapes de mise en forme pharmaceutique sont particulièrement critiques : les excipients choisis ne doivent pas dénaturer la substance active et le conditionnement doit préserver sa stabilité et son intégrité (stérilité, respect de la chaîne du froid, protection contre la lumière, chaleur etc. si besoin). De cette complexité découle une particularité réglementaire et la notion de « biosimilaire » qui est très différente de celle de « générique » applicable pour les produits chimiques. Les procédures réglementaires spécifiques du médicament biologique et du biosimilaire participent à garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité aux patients.

	Médicaments issus de synthèse chimique	Médicaments biologiques
Taille et structure	Petite : le principe actif possède une structure simple et de petite taille.	Grande : Les médicaments biologiques sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes. Ils peuvent être de taille mille fois supérieure et possèdent une structure plus complexe.
Fabrication standard	Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.	Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique ; par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques .
Assurance qualité du produit	La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert en moyenne 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	La production de médicaments biologiques est complexe. Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.
Caractérisation	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée.	Structure complexe , difficile à caractériser entièrement.
Stabilité	Généralement plus stable.	De par leur nature protéique, les médicaments biologiques sont très sensibles aux changements d'environnement . Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.
Immunogénicité	Faible potentiel immunogène : les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	Fort potentiel immunogène : les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire.

Tableau 3 : Sources de différences dans le procédé de production d'un médicament issu de synthèse chimique et d'un médicament biologique (10)

5. Réglementation des médicaments biologiques

L'UE étant la pionnière mondiale en matière de réglementation des biosimilaires, devant le Japon et les EU, nous développerons davantage cette zone.

5.1. Brevets

Sous réserve du dépôt d'un dossier, toute nouvelle invention est protégée par un brevet qui permet à l'inventeur d'avoir l'exclusivité sur la commercialisation de son invention. Ceci est également applicable pour les médicaments. A l'expiration du brevet d'un médicament déjà commercialisé celui-ci tombe dans le domaine public. Une copie du médicament peut alors être envisagée.

Cependant, pour protéger leurs produits du développement d'une copie et ainsi conserver leurs parts de marché, les fabricants des médicaments originaux peuvent adopter différentes stratégies afin de retarder l'arrivée d'un biosimilaire concurrent :

- Le dépôt de brevets additionnels ou « grappe de brevets » : de manière échelonnée dans le temps afin de constituer une barrière considérable qui peut suffire à dissuader la mise sur le marché de biosimilaires (40) ;
- La poursuite judiciaire : les délais des procédures judiciaires peuvent significativement retarder la commercialisation du biosimilaire ;
- La signature d'accords : par exemple, ne pas poursuivre en justice le fabricant de biosimilaire suspecté d'une violation de brevets en contrepartie d'un versement de redevances sur les ventes de biosimilaires ;
- La mise sur le marché de médicaments « me too » : cela correspond à des modifications mineures par rapport au médicament dont le brevet a expiré, elles n'apportent pas réellement d'amélioration thérapeutique mais sont suffisamment importantes pour être soumises à la protection d'un brevet (40) ;
- Le dépôt d'une nouvelle indication ou la création d'une nouvelle association de molécules dont celle qui a perdu le brevet ;
- La production du biosimilaire de son propre médicament.

De plus, une complexité est ajoutée à cause des durées différentes des brevets selon les régions et qui conditionne également le développement des biosimilaires. Pratiquement l'ensemble des pays du monde, dont les EU, le Japon et les pays de l'UE, ont signé un accord qui prévoit une protection par brevet d'au minimum 20 ans. (41) Des périodes de protection supplémentaires peuvent être accordées selon les spécificités nationales. Par exemple, en UE et au Japon, une extension de la durée de validité d'un brevet est possible pour une durée maximale de 5 ans. (42) (43) Aux EU, une période d'exclusivité permet de prolonger le brevet de 12 ans. Sous l'administration d'Obama, un projet de loi prévoyait de réduire la durée d'exclusivité pour un médicament biologique de référence de 12 ans à 7 ans, dans le but de diminuer le coût des dépenses de santé (44). Cependant, depuis 2016 il n'est toujours promulgué à ce jour. (45)

5.2. Union Européenne

5.2.1. Procédure centralisée

Tout laboratoire désirant copier un médicament biologique tombé dans le domaine public en UE doit passer par la procédure d'enregistrement appropriée. Il existe quatre procédures différentes pour enregistrer un médicament en UE : nationale, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou centralisée.

Pour certains types de médicaments, la procédure centralisée est obligatoire. C'est le cas pour les médicaments issus de la biotechnologie et des médicaments ciblant des affections spécifiques telles que le cancer, le diabète, la neurodégénérescence et les maladies auto-immunes conformément à l'article 3, paragraphe 1 du règlement (CE) n°726/2004 (3). Ce type de procédure consiste en une seule demande, une seule évaluation, et si la demande est acceptée, l'autorisation de commercialisation sera valable dans toute l'UE. Cette obligation est due à la complexité des molécules biologiques et de leur procédé de fabrication ainsi qu'à la nécessité de les rendre accessibles à un maximum de patients. En effet, avec une seule AMM le médicament peut potentiellement être commercialisé dans tous les pays de l'UE. De plus, le même nom de marque

doit être utilisé ce qui permet d'assurer une meilleure traçabilité, ce qui est primordial avec ce type de médicament. La quasi-totalité des biosimilaires autorisés en UE ont été approuvés via cette procédure puisqu'ils sont issus de la biotechnologie. (21)

5.2.2. Base juridique et guidelines

Afin d'encadrer et de guider les fabricants souhaitant commercialiser un biosimilaire, différents textes ont été mis en place au niveau européen : des directives, des règlements et des guidelines.

Une entreprise qui choisit de développer un biosimilaire doit le faire sur la base d'un dossier complet comprenant principalement des études de comparaison avec le médicament de référence et des données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité. (1) Les exigences juridiques et les procédures de demandes d'AMM pour les biosimilaires sont définies dans la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004. La directive précise notamment à l'article 10, paragraphe 4 que « *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 (...) les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis.* ». Les données à fournir sont donc différentes de celles pour l'enregistrement d'un générique.

Au niveau de l'EMA, c'est le groupe de travail Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP) qui fournit des recommandations au Committee for Medicinal Products for Human Use (lui-même en charge d'évaluer les demandes relatives aux médicaments lors des procédures centralisées d'AMM) sur les questions cliniques ou non cliniques ayant directement ou indirectement traités aux médicaments biosimilaires et sur la conduite des tests sur les biosimilaires.

Le BMWP publie des guidelines communautaires pour harmoniser les exigences en matière de démonstration de la qualité, la sécurité et l'efficacité des biosimilaires. Ces guidelines servent

d'appui aux demandeurs ou titulaires d'AMM et aux autorités de santé compétentes. (46) Les guidelines suivantes doivent être prises en compte :

- « *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : quality issues* »
- « *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* »

Des directives spécifiques aux produits sont également disponibles sur le site internet de l'EMA. Comme pour tout médicament, la décision finale d'octroi de l'AMM revient à la Commission Européenne (CE) après avis de l'EMA. (3)

5.2.3. Dossier d'enregistrement des biosimilaires

Pour pouvoir mettre sur le marché son biosimilaire, le demandeur doit démontrer que la balance bénéfice/risque est favorable, c'est-à-dire que les bénéfices de l'utilisation du médicament sont supérieurs aux risques qu'il peut engendrer.

En raison de la complexité des produits biologiques, la procédure de demande d'AMM d'un biosimilaire est différente de celle pour un médicament générique. Les biosimilaires nécessitent un dossier complexe car la stricte copie n'est pas possible, notamment à cause de l'utilisation d'une lignée cellulaire unique, les MCB (voir partie 4). Ils doivent prouver leur haute similarité en matière de caractéristiques de qualité, d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité avec le médicament de référence alors que pour les génériques il s'agit de démontrer une bioéquivalence et la qualité. Un plus grand nombre d'études est donc nécessaire (Tableau 4). (21)

Exigences du dossier d'enregistrement AMM	Génériques	Biosimilaires
Module 1 : Administratif	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Module 2 : Résumé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Module 3 : Qualité Etudes biopharmaceutiques : preuves de bioéquivalence	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> + études comparant la structure et l'activité biologique du médicament biosimilaire avec celles du médicament de référence
Module 4 : Préclinique Etudes précliniques de toxicité (sécurité)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Module 5 : Clinique Etudes d'efficacité et de tolérance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Plan de Gestion de Risques	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pharmacovigilance	Suivi demandé	Suivi demandé

Tableau 4 : Différences du dossier d'enregistrement d'AMM entre les génériques et biosimilaires (16)

Légende : non nécessaire à fournir

La démonstration de cette haute similarité nécessite des études de comparabilité. Une approche progressive à travers trois grands domaines d'études est recommandée :

- Comparaison de la qualité : pour démontrer la forte similarité des structures moléculaires, des propriétés physico-chimiques et de l'activité biologique ;
- Comparaison préclinique : pour démontrer la comparabilité des profils pharmacotoxicologiques et s'assurer que les différences n'ont pas d'incidence sur la sécurité et l'efficacité ;
- Comparaison clinique : pour démontrer la comparabilité des profils pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) et s'assurer que les différences n'ont pas d'incidence sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

Toute différence entre le candidat biosimilaire et la référence doit être dûment justifiée par rapport à leur potentiel impact sur la sécurité et l'efficacité. Si des différences significatives sont retrouvées alors le médicament candidat ne pourra pas prétendre à la biosimilarité et le fabricant devra procéder à une demande d'AMM complète, comme pour tout nouveau médicament biologique. (3)

Par ailleurs, les données cliniques et précliniques nécessaires sont différentes de celles requises pour un médicament biologique avec une nouvelle substance active (Figure 11). Ces différences d'exigences s'expliquent par le fait que, grâce à la démonstration de la similarité, le biosimilaire bénéficie de l'expérience acquise par le médicament de référence en matière de sécurité et d'efficacité. L'objectif n'est donc pas d'évaluer la sécurité et l'efficacité du biosimilaire chez le patient car elles ont déjà été établies avec le médicament biologique de référence, mais bien d'évaluer l'impact des différences sur l'efficacité et la sécurité. (21)

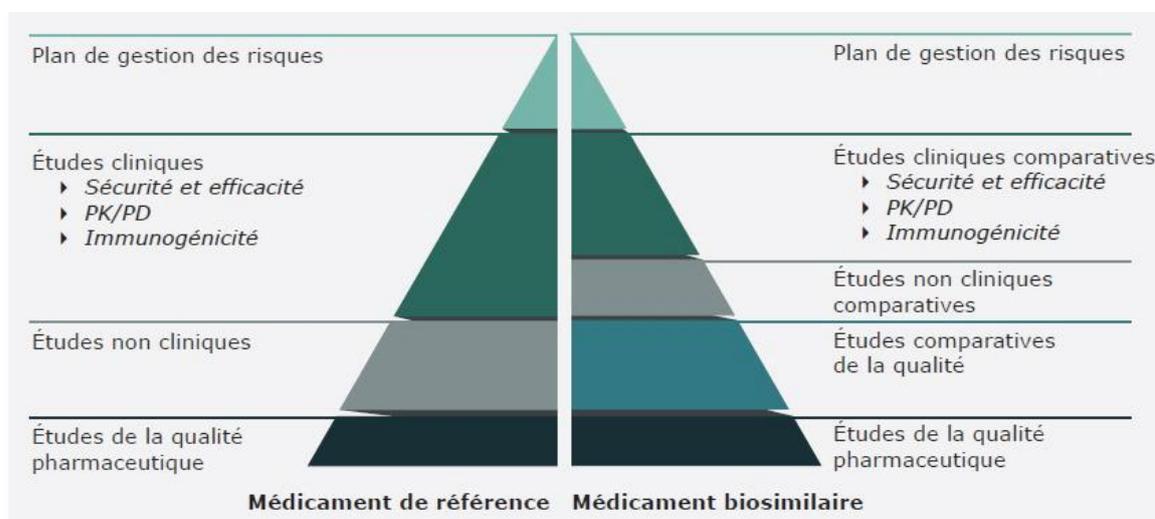


Figure 11 : Comparaison des données requises par l'EMA pour l'approbation d'un biosimilaire versus un médicament biologique de référence (21)

Au moment de la demande, un Plan de Gestion des Risques (PGR) doit être fourni. Il inclut les obligations de traçabilité et de suivi après la commercialisation dans le but de combler les incertitudes identifiées au moment de l'évaluation et renforcer la sécurité (voir 4.Pharmacovigilance et traçabilité). (27)

5.3. Autres zones

La notion de « biosimilaire » n'est pas encore harmonisée à l'échelle mondiale. Sa définition et les critères d'enregistrement varient d'un pays ou zone géographique à l'autre.

5.3.1. Japon

Avec l'UE, le Japon est l'un des premiers pays à avoir mis une procédure d'enregistrement spécifique pour les biosimilaires ainsi que des guidelines. La publication de la première guideline « *Guideline for quality, safety and efficacy assurance of biosimilar products* » (47) par le Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) a eu lieu en mars 2009 soit quatre ans après l'UE. L'enregistrement du premier biosimilaire, l'hormone de croissance Omnitrope, s'est fait la même année. (48) (49)

Les autorités japonaises statuent sur le fait que le biosimilaire doit « *démontrer une similitude suffisante pour garantir la sécurité et l'efficacité, plutôt qu'une stricte identité* ». Elles ajoutent que les dossiers d'enregistrement sont différents des dossiers génériques, qu'ils sont évalués au cas par cas et qu'ils doivent comporter, comme dans le cas d'une nouvelle entité biologique ou chimique, des données sur les essais cliniques, les méthodes de fabrication et la stabilité à long terme. Le contexte réglementaire est cependant moins précis qu'en UE. (10)

5.3.2. Etats-Unis

Les EU ont mis en place une réglementation spécifique pour les biosimilaires après l'UE et le Japon. Le premier acte législatif reconnaissant la notion de « biosimilaire » est la loi BPCI. Elle a été votée en 2009 et promulgué le 23 mars 2010 dans le cadre de la réforme de la santé par le Président Obama.

La loi BPCI permet une procédure d'enregistrement abrégée pour les produits biologiques ayant démontré être hautement similaire ou interchangeable avec un produit biologique déjà approuvé par la FDA. En vertu de cette loi, le demandeur doit démontrer que le candidat biosimilaire n'a pas de différence cliniquement significative avec le produit de référence en termes de qualité, sécurité et efficacité. (50)

En mars 2015, le premier médicament biologique fut approuvé par la FDA via la procédure des biosimilaires, soit presque 10 ans après la commercialisation du premier biosimilaire en UE. (51)

5.3.3. *Autres pays du monde*

La plupart des autres pays du monde n'ont pas de réglementation spécifique, et d'autres, comme la Corée du Sud, l'Afrique du Sud ou l'Australie ont adopté une législation proche de la législation européenne. (52) Par exemple, concernant l'Amérique Latine (données de 2015), l'instauration d'une réglementation est disparate car aucun consensus n'est fait entre les différents pays : le Brésil et l'Argentine sont très avancés en matière de réglementation des médicaments biosimilaires contrairement à d'autres comme le Chili ou la Colombie. Selon les pays, la réglementation nationale ne couvre pas tous les champs des médicaments biologiques ou alors de manière insuffisante. Par exemple au Mexique, la « Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios » ne se prononce pas en ce qui concerne les règles d'appellation des biosimilaires qui sont pourtant très importantes pour assurer la traçabilité. En outre, à cause d'une instabilité sociale ou politique, certaines autorités de santé ont des difficultés à faire appliquer les textes réglementaires lorsqu'ils existent et cela peut donc compromettre leurs capacités à évaluer des médicaments et des dossiers de pharmacovigilance. (53)

6. Marché des médicaments biologiques

6.1. Croissance des médicaments biologiques

En 2017, le marché mondial des médicaments biologiques représentait environ 210 milliards de dollars (54) incluant près de 5,5 milliards pour le marché des biosimilaires, avec une croissance de plus de 30% attendue pour les biosimilaires d'ici 2022. (55)

Selon l'article « World Preview 2018, Outlook to 2024 » d'EvaluatePharma (54), on peut voir une répartition différente des parts de marché en fonction des aires thérapeutiques. En 2017, l'oncologie arrivait en première position, tous médicaments confondus, en termes de part de

marché (12,6%). L'oncologie gagnerait encore 6 points d'ici 2024 pour atteindre 18,6% des parts de marché et occuperait alors presque 1/5^{ème} des parts de marché mondial. Ce marché passerait de 104 milliards de dollars en 2017 à 233 milliards en 2024. Après l'oncologie, ce sont la diabétologie et la rhumatologie qui se positionnent en tête. Les immunosuppresseurs et la dermatologie, respectivement en 6^{ème} et 8^{ème} position, sont les deux autres domaines en forte croissance : +15,7% de taux de croissance global annuel prévu pour 2024 pour les immunosuppresseurs et +13,0% pour la dermatologie. (54) (Figure 12)



Figure 12 : Les dix premières aires thérapeutique mondiale en 2024, les parts de marché et les taux de croissances attendues (54)

Toujours selon la même source, les produits biotechnologiques devraient représenter 52% des 100 médicaments les plus vendus dans le monde d'ici 2024 contre 32% en 2010 et 49% en 2017 (54). Les ventes mondiales de produits biotechnologiques n'ont fait qu'augmenter au cours de ces quinze dernières années : en 2004, elles représentaient 56 milliards de dollars ; en 2011, 142 milliards de dollars soit 19% du marché pharmaceutique et en 2017, les ventes s'élevaient à 208 milliards de dollars soit 25% du marché. Les ventes devraient continuer de croître avec des ventes mondiales de produits biotechnologiques estimées à 383 milliards de dollars en 2024 correspondant à 31% du marché pharmaceutique mondial (Figure 13 et Tableau 5). Ces tendances montrent le grand intérêt des industries pharmaceutiques pour les produits biologiques. (54), (56) Les médicaments biologiques représentent une part croissante du marché pharmaceutique mondial. C'est un marché dynamique notamment grâce à la perte des brevets et autres droits

d'exclusivité, qui permet le développement des biosimilaires et une modification de la répartition du marché.

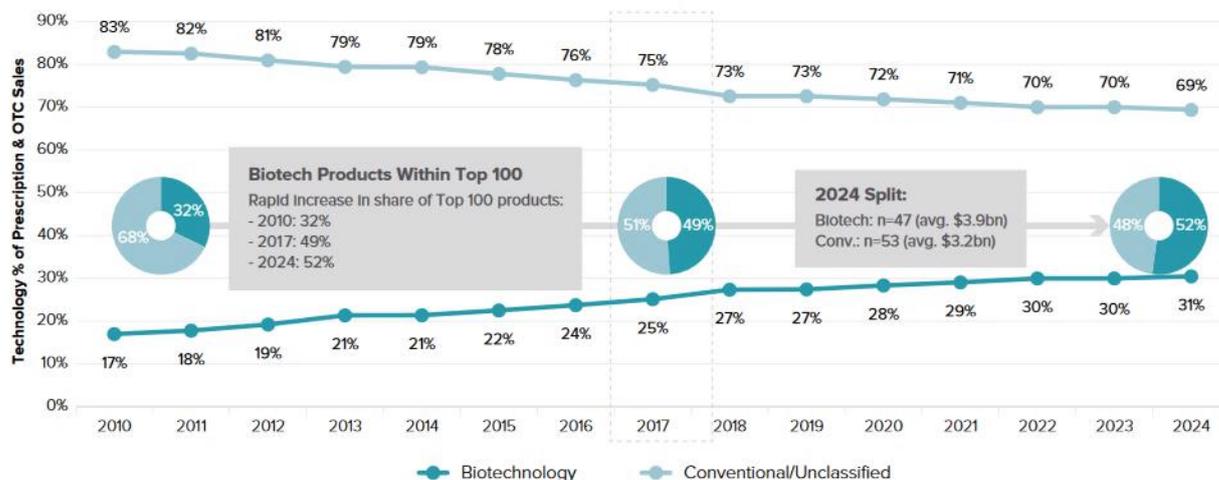


Figure 13 : Evolution des ventes mondiales de médicaments biotechnologiques sur la période 2010-2017 et prévisions pour la période 2018-2024 (54)

Technology	WW Sales (\$bn)															
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
Biotechnology	124	135	145	157	170	174	192	208	230	250	273	302	332	357	383	
Conventional	444	467	446	438	449	444	447	447	459	474	497	531	564	592	626	
Other Unclassified Sales	152	167	165	170	171	160	166	170	179	187	196	206	217	229	241	
Total Prescription & OTC Sales	720	769	757	766	790	777	804	825	868	911	967	1039	1113	1178	1249	

Tableau 5 : Ventes mondiales en milliards de dollars des médicaments biotechnologiques sur la période 2010-2017 et prévisions pour la période 2018-2024 (54)

6.2. Différents acteurs du marché

Différents types d'acteurs composent le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires.

L'article de Moorkens (57) proposent de les classer en cinq catégories :

- Les grandes compagnies pharmaceutiques ou « big pharma » comme Pfizer, MSD, Johnson & Johnson (avec le rachat d'Actelion), Roche (avec le rachat de Genentech), Sanofi (avec le rachat de Genzymes) : à l'origine axées sur le développement des médicaments issues de synthèse chimique, elles se lancent maintenant sur le marché des médicaments biologiques ;
- Les entreprises purement biotechnologiques comme Amgen dont l'activité est exclusivement fondée sur le développement de médicaments biologiques dont les biosimilaires ;

- Les entreprises de génériques ou « génériqueurs » comme Biogaran et Teva qui étaient initialement tournées vers le développement de génériques et qui maintenant commercialisent aussi des biosimilaires ;
- Les nouveaux entrants sont des nouvelles entreprises de biotechnologies comme Celltrion et Samsung Bioepis ;
- Les entreprises des pays émergents qui évoluent rapidement telle que Biocon, une entreprise indienne de biotechnologies.

Les raisons pour lesquelles ils ont été attirés par le marché des biosimilaires diffèrent légèrement selon les acteurs.

Pour les big pharma, les biosimilaires offrent une option simple pour diversifier leur portefeuille de produits et créer de nouvelles sources de revenus. Leur position de grandes entreprises pharmaceutiques leur confèrent un avantage à travers l'influence qu'elles exercent sur les payeurs, les agences gouvernementales ou de régulation. (57) Elles peuvent entrer sur le marché via des fusions avec des entreprises de biotechnologies. Cela leur permet d'acquérir plus rapidement les capacités de production adéquates telles que les infrastructures, l'expertise et la technique. (58)

Les génériqueurs ont fondé leur croissance sur la commercialisation de médicaments chimiques au moindre coût possible. Le développement de biosimilaires leur permet de diversifier leur portefeuille de produits et d'exploiter au maximum leurs fonctions de support. (57) Ils utilisent également la stratégie des acquisitions pour accéder plus rapidement à des moyens de recherche, de développement, de fabrication et de distribution des biosimilaires, et ainsi, augmenter leur poids économique et leur influence sur la scène gouvernementale. (58)

Les entreprises de biotechnologies ont développé elles-mêmes leurs capacités dans la recherche, le développement et la fabrication de produits biologiques puisqu'il s'agit de leur domaine

d'expertise. Le marché des biosimilaires constitue un moyen supplémentaire, outre les recettes générées par leurs blockbusters biologiques, de générer des ressources pour financer les activités de recherche et développement tout en demandant très peu d'investissements. Cela leur permet également de fragiliser les portefeuilles de leurs concurrents. (57) En effet, elles choisissent soit de produire des biosimilaires de leurs concurrents, soit des biosimilaires de leur propre produit arrivant à expiration de brevet pour garder des parts de marché et un profit sur la molécule. Là aussi des collaborations peuvent avoir lieu avec des big pharma par exemple afin d'échanger les compétences. L'intérêt est de pouvoir se partager les coûts et les compétences. (58)

6.3. Différentes stratégies d'investissement et de développement

Différentes stratégies d'investissement et de développement sur le marché mondial des produits biologiques sont identifiées dans l'article de Moorkens (53). Les entreprises peuvent en développer plusieurs ou une seule parmi lesquelles on retrouve :

- Le développement de produits biologiques originaux ou de biosimilaires ;
- L'investissement dans les biotechnologies ou la collaboration entre entreprises ;
- Le développement de prochaines générations de produits biologiques correspondant à un changement dans la structure d'une molécule biologique (pégylation, glycosylation...) pour modifier les paramètres PK ou PD ou pour améliorer l'efficacité et/ou le profil d'innocuité et
- L'investissement dans les pays émergents.

Certains laboratoires prennent le parti de développer des produits biologiques originaux ce qui leur procure un avantage concurrentiel car ces médicaments bénéficient d'un prix élevé. Ce marché est essentiellement réservé aux big pharma car les investissements coûtent chers en termes de recherche et de développement et ne sont pas sans risque. Les revenus perdus peuvent être conséquents si les nouveaux produits biologiques ne sont pas à la hauteur en terme d'innovation et face à la concurrence. Le prix du médicament biologique peut être diminué avec l'arrivée des

biosimilaires. Pour conserver les parts de marché, une solution est par exemple la formulation d'une nouvelle concentration du produit afin qu'il ne soit pas copié par les développeurs de biosimilaires. D'autres laboratoires font des choix moins risqués et moins coûteux en décidant de se concentrer uniquement sur le développement de biosimilaires comme Hospira (acquise par Pfizer en 2015) et Sandoz.

Quand des industries pharmaceutiques à la base non spécialisée dans les biotechnologies veulent pénétrer dans ce marché, elles doivent acquérir les bonnes infrastructures et les connaissances. Une des solutions passe par l'acquisition d'entreprises de biotechnologies. On peut par exemple citer l'acquisition de Genentech par Roche ou de MedImmune par AstraZeneca.

Des partenariats entre les entreprises peuvent aussi se faire avec des entreprises de biotechnologies. Il n'y a ici pas d'acquisition mais seulement une collaboration liée par un contrat. Les entreprises peuvent ainsi échanger leurs compétences pour gagner en compétitivité. C'est le rôle des « business developer » de détecter les opportunités de croissance pour l'entreprise en recherchant des partenaires (privés ou publics) pour accéder à l'innovation le plus en amont possible. Cela peut par exemple permettre de s'implanter sur un marché ou de gagner en reconnaissance par les professionnels de santé et les patients pour les petites entreprises de biotechnologies. En effet, le savoir-faire des industries biotechnologiques, associé à une bonne connaissance des stratégies marketing des big pharma permet d'aider à l'adoption d'un nouveau produit. Un partenariat peut permettre de partager les profits mais également les pertes, selon les accords conclus entre les deux parties. Ceci n'est pas négligeable en raison des sommes d'argent mises en jeu dans le développement. Un échec pourrait mettre en péril un laboratoire.

On attend une forte croissance économique des pays émergents ce qui les rend attrayant d'un point de vue investissement. Plusieurs moyens sont possibles pour accéder à ces marchés : s'associer à des industries biotechnologiques locales (exemple de Mylan qui collabore avec Biocon, une entreprise indienne, pour le développement de biosimilaires d'anticorps

monoclonaux) ou alors ouvrir leurs propres installations ou faciliter un accès aux traitements aux pays émergents.

6.4. « Big pharma »

L'étude de l'article de Moorkens (57) nous donne une vision du paysage pharmaceutique de 2016. Elle étudie les stratégies d'investissement et de développement sur le marché des médicaments biologiques des 25 plus grands laboratoires mondiaux. Ce classement a été établi selon les ventes mondiales de médicaments en 2015. L'analyse est intéressante afin de comprendre les stratégies des big pharma en matière de médicaments biologiques et de biosimilaires.

Concernant les résultats de l'étude, on peut retenir que presque l'ensemble des 25 plus grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux (23/25 soit 92%) détiennent des médicaments biologiques originaux. La plupart (23/25) possèdent leurs propres programmes de développement et infrastructures et/ou ont fait l'acquisition d'entreprises biotechnologiques. Cependant, moins de la moitié (11/25 soit 44%) a investi dans le développement et la commercialisation de biosimilaires. Le focus sur le développement des biosimilaires se fait principalement sur les anticorps monoclonaux ou l'insuline. De plus, près de 88% (22/25) des laboratoires s'étendent sur les marchés émergents qui sont en pleine expansion. Enfin, 28% (7/25) des big pharma utilisent l'ensemble des stratégies de développement présentées précédemment (voir 6.3 Différentes stratégies d'investissement et de développement).

Ainsi, les 25 plus grandes entreprises pharmaceutiques sont toutes présentes sur le marché des médicaments biologiques et utilisent différentes stratégies de développement et d'investissement. Elles ont en commun d'avoir opté pour la collaboration avec d'autres entreprises. Cependant, il convient de préciser que cette analyse possède quelques limites. Tout d'abord, elle est restreinte aux 25 plus grands laboratoires et n'est donc pas le reflet de l'ensemble des entreprises pharmaceutiques. De plus, les données sont issues d'une année unique, l'année 2016. Le marché pharmaceutique est très dynamique et en constant changement, il est important de ne pas

généraliser à partir de cette seule étude. Enfin, les données utilisées étaient seulement celles accessibles au public, il aurait été intéressant d'avoir également des données internes mais celles-ci sont confidentielles.

6.5. Description des biosimilaires présents sur les principaux marchés mondiaux

6.5.1. Union Européenne

En date du 13 mars 2019, l'EMA a approuvé 58 biosimilaires dont 7 ont été retirés du marché (Tableau 6) : il s'agit de deux biosimilaires du filgrastim, deux de la somatropine, deux de l'adalimumab et un de l'insuline glargine. Pour la plupart (5/7), le retrait de l'AMM est à l'origine du titulaire pour des raisons commerciales (Cyltezo, Solymbic, Lusduna, Biograstim, Valtropin), pour l'un d'entre eux il est dû à la non exploitation de l'AMM dans la période réglementaire après son obtention et pour le dernier il est à l'initiative du laboratoire sans précision sur la raison. Au total, 51 biosimilaires ont donc une AMM en UE à cette date.

Nom commercial	Substance active	Date d'AMM	Nom du laboratoire
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	9 Sep 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Abseamed	epoetin alfa	28 Aug 2007	Medice Arzneimittel Pütter
Accofil	filgrastim	18 Sep 2014	Accord Healthcare
Amgevita	adalimumab	22 Mar 2017	Amgen
Benepali	etanercept	14 Jan 2016	Samsung Bioepis
Bemfola	follitropin alfa	24 Mar 2014	Finox Biotech
Binocrit	epoetin alfa	28 Aug 2007	Sandoz
Biograstim	filgrastim	15 Sep 2008 Withdrawn on 23 Sep 2015*	AbZ Pharma*
Blitzima	rituximab	13 Jul 2017	Celltrion
Cyltezo	adalimumab	10 Nov 2017 Withdrawn on 15 Jan 2019*	Boehringer Ingelheim
Epoetin alfa Hexal	epoetin alfa	28 Aug 2007	Hexal
Erelzi	etanercept	27 Jun 2017	Sandoz
Filgrastim Hexal	filgrastim	6 Feb 2009	Hexal
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	15 Sep 2008 Withdrawn on 20 Apr 2011	Ratiopharm
Flixabi	infliximab	26 May 2016	Samsung Bioepis
Fulphila	pegfilgrastim	CHMP positive opinion 20 Sep 2018	Mylan
Grastofil	filgrastim	18 Oct 2013	Apotex
Halimatoz	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Hefiya	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Hulio	adalimumab	17 Sep 2018	Mylan/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics
Hyrimoz	adalimumab	26 Jul 2018	Sandoz
Herzuma	trastuzumab	9 Feb 2018	Celltrion Healthcare

Nom commercial	Substance active	Date d'AMM	Nom du laboratoire
Imraldi	adalimumab	24 Aug 2017	Samsung Bioepis
Inflectra	infliximab	10 Sep 2013	Hospira
Inhixa	enoxaparin sodium	15 Sep 2016	Techdow Europe
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	19 Jul 2017	Sanofi-Aventis
Kanjinti	trastuzumab	16 May 2018	Amgen/Allergan
Lusduna	insulin glargine	4 Jan 2017 Withdrawn on 29 Oct 2018*	Merck (MSD)
Movymia	teriparatide	11 Jan 2017	Stada Arzneimittel
Mvasi	bevacizumab	15 Jan 2018	Amgen
Nivestim	filgrastim	8 Jun 2010	Hospira (Pfizer)
Ogivri	trastuzumab	CHMP positive opinion 18 Oct 2018	Biocon/Mylan
Omnitrope	somatropin	12 Apr 2006	Sandoz
Ontruzant	trastuzumab	15 Nov 2017	Samsung Bioepis
Ovaleap	folitropin alfa	27 Sep 2013	Teva Pharma
Pelgraz	pegfilgrastim	CHMP positive opinion 26 Jul 2018	Accord Healthcare
Pelmeg	pegfilgrastim	23 Nov 2018	Cinfa Biotech/Mundipharma
Ratiograstim	filgrastim	15 Sep 2008	Ratiopharm
Remsima	infliximab	10 Sep 2013	Celltrion
Retacrit	epoetin zeta	18 Dec 2007	Hospira
Ritemvia	rituximab	13 Jul 2017	Celltrion
Rituzena (previously Tuxella)	rituximab	13 Jul 2017	Celltrion
Rixathon	rituximab	19 Jun 2017	Sandoz
Riximyo	rituximab	15 Jun 2017	Sandoz
Semglee	insulin glargine	28 Mar 2018	Mylan
Silapo	epoetin zeta	18 Dec 2007	Stada Arzneimittel
Solymbic	adalimumab	22 Mar 2017 Withdrawn on 15 Jan 2018*	Amgen
Somatropin Biopartners	somatropin	5 Aug 2013* Withdrawn on 9 Nov 2017*	BioPartners
Terrosa	teriparatide	4 Jan 2017	Gedeon Richter
Tevagrastim	filgrastim	15 Sep 2008	Teva Generics
Thorinane	enoxaparin sodium	15 Sep 2016	Pharmathen
Trazimera	trastuzumab	26 Jul 2018	Pfizer
Truxima	rituximab	17 Feb 2017	Celltrion
Udenyca	pegfilgrastim	20 Sep 2018	ERA Consulting (Coherus Biosciences)
Valtropin	somatropin	24 Apr 2006 Withdrawn on 10 May 2012	BioPartners
Zarzio	filgrastim	6 Feb 2009	Sandoz
Zessly	infliximab	24 May 2018	Sandoz
Ziextenzo	pegfilgrastim	27 Nov 2018	Sandoz

Tableau 6 : Biosimilaires approuvés en UE par l'EMA (59). *Corrections et mises à jour du 13/03/2019 à l'aide du site internet de l'EMA.

6.5.2. Etats-Unis

Au 19 juin 2019, on dénombre 20 médicaments biosimilaires approuvés par la FDA (Tableau 7) et aucun médicament enregistré comme produit « interchangeable ». Au 1^{er} novembre 2018, 7 n'étaient pas encore commercialisés (en grisé sur le tableau). Pour Ixifi, la non commercialisation est un choix du fabricant ; pour 3 autres (Cyltezo, Mvasi, Erelzi) elle est due à un litige de brevet

et pour les 3 derniers (Hyrimoz, Amjevita, Ogiviri) elle est le résultat d'un accord de brevets entre les fabricants. (51)

Nom commercial	Substance active	Date d'AMM	Nom du laboratoire
Cyltezo	Adalimumab	Aug 2017	Boehringer Ingelheim
Hyrimoz	Adalimumab	Oct 2018	Sandoz
Amjevita	Adalimumab	Sep 2016	Amgen
Mvasi	Bevacizumab	Sep 2017	Amgen
Retacrit	Epoetin alfa	May 2018	Hospira
Erelzi	Etanercept	Aug 2016	Sandoz
Eticovo	Etanercept	Apr 2019	Samsung Bioepis
Zarxio	Filgrastim	Mar 2015	Sandoz
Nivestym	Filgrastim	Jul 2018	Hospira
Inflixtra	Infliximab	Apr 2016	Celltrion
Renflexis	Infliximab	May 2017	Samsung Bioepis
Ixifi	Infliximab	Dec 2017	Pfizer
Fulphila	Pegfilgrastim	Jun 2018	Mylan
Ogivri	Trastuzumab	Dec 2017	Mylan
*Ontruzant	Trastuzumab	Jan 2019	Merck Sharp & Dohme
*Herzuma	Trastuzumab	Dec 2018	Celltrion
*Trazimera	Trastuzumab	Mars 2019	Pfizer
*Truxima	Rituximab	Nov 2018	Celltrion
*Udenyca	Pegfilgrastim	Nov 2018	Coherus Biosciences
*Kanjinti	Trastuzumab	Jun 2019	Amgen

Tableau 7 : Biosimilaires approuvés aux EU par la FDA. Données issues de (51). *Mises à jour du 19/06/2019 à l'aide du site internet de la FDA. Sur fond gris = spécialité non commercialisée au 01/11/2018

6.5.3. Japon

Au 14 décembre 2018, 18 biosimilaires ont été approuvés par la PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (Tableau 8). A la même date, les EU comptabilisait moins d'approbations de biosimilaires.

Nom commercial	Substance active	Date d'AMM	Nom du laboratoire
Agalsidase Beta BS	agalsidase beta	28 Nov 2018	JCR Pharmaceuticals
Darbepoetin alfa injection syringe	Darbepoetin alfa	15 Aug 2018	Kyowa Hakko Kirin
Darbepoetin alfa	Darbepoetin alfa	4 Dec 2018	Chong Kun Dang Pharmaceutical
Epoetin alfa BS	epoetin alfa	20 Jan 2010	JCR Pharmaceuticals
Etanercept BS	etanercept	19 Jan 2018	Mochida Pharmaceutical
Filgrastim BS	filgrastim	21 Nov 2012	Fuji Pharma/ Mochida Pharmaceutical
Filgrastim BS	filgrastim	24 Mar 2014	Sandoz
Filgrastim BS	filgrastim	28 Feb 2013	Teva Pharma Japan/Nippon Kayaku
Herzuma	trastuzumab	Mar 2018	Celltrion//Nippon Kayaku
Infliximab BS (Remsima)	infliximab	4 Jul 2014	Celltrion/Nippon Kayaku
Infliximab BS (Remsima)	infliximab	27 Sep 2017	Nichi-Iko Pharmaceutical/ Yakuhan Pharmaceutical
Infliximab BS (Remsima)	infliximab	2 Jul 2018	Pfizer Japan
Insulin glargine BS	insulin glargine	26 Dec 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Insulin glargine BS	insulin glargine	28 Mar 2016	Biocon/Fujifilm Pharma
Rituximab BS	rituximab	27 Sep 2017	Sandoz
Somatropin BS	somatropin	22 Jun 2009	Sandoz
Trastuzumab BS	trastuzumab	23 Mar 2018	Celltrion
Trastuzumab BS	trastuzumab	21 Sep 2018	Daiichi Sankyo

Tableau 8 : Biosimilaires approuvés au Japon par la PMDA. Données issues de (48). Dernière mise à jour le 14/12/2018.

Concernant le nombre d'approbations des biosimilaires par les autorités réglementaires, à la même date à savoir en décembre 2018, l'UE et le Japon devançaient les EU. Ces trois régions géographiques représentent 86% du total des ventes mondiales de produits biologiques et environ 93% du total des ventes de biosimilaires en 2017. (38)

En conclusion, cette première partie nous a permis de dresser le tableau dans lequel s'inscrivent les médicaments biologiques, et plus particulièrement les médicaments biosimilaires. La complexité des biosimilaires leur confère une réglementation spécifique avec des études approfondies avant de pouvoir être commercialisées. Ce marché est très porteur et mobilise une diversité d'acteurs. Le nombre de biosimilaires approuvés dans le monde ne cesse de grimper. Les enjeux sont très importants car ils permettent le traitement de maladies graves telles que des cancers ou des maladies inflammatoires chroniques. Toutefois, on peut se demander si le développement des biosimilaires n'est pas à risque de détourner les industriels de la recherche de nouveaux produits innovants ?

En outre, une problématique complexe se dégage concernant l'interchangeabilité et la substitution des médicaments biologiques originaux par les médicaments biosimilaires. D'un point de vue économique, quel est l'impact des biosimilaires et d'une possible interchangeabilité de traitements sur les budgets de santé et quelles sont les conséquences qui en découlent ? Qu'en est-il de l'utilisation des biosimilaires dans la pratique clinique et d'un éventuel changement de traitement chez un patient donné ? Quelles sont les stratégies de communication à adopter envers les professionnels de santé et les patients ? C'est ce que nous allons aborder dans la seconde partie.

Chapitre 2 : Interchangeabilité des médicaments biologiques

1. Définitions et hétérogénéité mondiale

1.1. Union Européenne

Au niveau de l'UE, un guide d'information pour les professionnels de la santé publié conjointement par l'EMA et la CE donne les définitions suivantes (21) :

- **Interchangeabilité** : « désigne la possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer un produit de référence par un médicament biosimilaire (ou inversement) ou de remplacer un médicament biosimilaire par un autre médicament biosimilaire. »

Ce remplacement peut s'effectuer via deux modalités :

- **Permutation** : « qui désigne le fait, pour le prescripteur, de remplacer un médicament par un autre médicament avec le même objectif thérapeutique »
- **Substitution (automatique)** : « qui désigne la pratique consistant, pour le pharmacien, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur. »

Ainsi, si le changement de traitement est fait à l'initiative du prescripteur, on parlera de permutation, s'il est à l'initiative du pharmacien on parlera de substitution automatique.

L'EMA ne se prononce pas concernant l'application de l'interchangeabilité. Elle laisse à chaque Etat Membre la compétence pour trancher des règles à appliquer. Ainsi, on retrouve des disparités au sein même de l'UE.

1.1.1. France

En France, le terme « interchangeabilité » fait souvent référence au changement de traitement à l'initiative du prescripteur comme on peut le voir sur la définition donnée sur le site de l'ANSM : « L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer

un médicament biologique par un autre similaire. » (14). Le terme « substitution » renvoie bien à un changement de traitement initié par le pharmacien.

La France a été l'un des premiers pays européens à autoriser la substitution des médicaments biosimilaires par les pharmaciens d'officine en initiation de traitement suite à l'article 47 de la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2014 (article L.5125-23-3 du CSP), sous certaines conditions :

- le biosimilaire doit faire partie du même « groupe biologique similaire » que le médicament de référence. Ces groupes figurent sur la « liste de référence » des biosimilaires publiée par l'ANSM ;
- le médecin prescripteur doit donner son accord via une mention explicite sur l'ordonnance ;
- le prescripteur doit être informé de la substitution ;
- la traçabilité de la substitution doit être assurée par une mention du nom du biosimilaire délivré sur l'ordonnance et sur le dossier pharmaceutique.

Cependant, bien que la loi autorise la substitution, elle précise que « *les modalités d'application du présent article (...) sont précisées par décret en Conseil d'Etat.* », décret qui n'est toujours pas paru à ce jour. Par conséquent, la substitution par le pharmacien d'officine n'est pas encore possible.

L'instruction du 3 août 2017 de la Direction Générale de l'Offre de Soins faisant suite à la LFSS de 2017, permet le remplacement d'un médicament de référence par un biosimilaire à tout moment au cours du traitement par le prescripteur (article L. 5125-23-2 du CSP). (67) L'ANSM précise que l'interchangeabilité peut être envisagée à condition que :

- le patient soit informé et qu'il ait donné son accord,
- une surveillance clinique appropriée soit effectuée,
- la traçabilité des produits concernés soit assurée. (14)

Ainsi, en l'état actuel des textes, le passage d'un médicament de référence à un biosimilaire ne peut avoir lieu qu'à l'initiative du prescripteur.

1.1.2. Autres pays en Europe (pays UE et non UE)

La réglementation sur l'interchangeabilité est assez hétérogène. Globalement peu de pays autorise la substitution au niveau de la pharmacie (Figure 14), et lorsque c'est le cas l'autorisation du prescripteur est requise (exemple en Ecosse (60)). En novembre 2018, un projet de loi a été proposé en Allemagne pour permettre la substitution automatique dans les pharmacies, la loi n'a pas encore été approuvée (61). En Finlande, la substitution par les pharmaciens hospitaliers est autorisée mais elle est interdite par les pharmaciens d'officine.

La Turquie est le seul pays en Europe a autorisé la substitution par les pharmaciens sans restriction. Aucune réglementation spécifique à la substitution des médicaments biologiques n'est en place et c'est la réglementation des génériques qui s'applique. Cependant en pratique, la substitution n'est pas forcément faite par le pharmacien, qui suit souvent la prescription du médecin. (62)

No substitution		Restricted substitution	Unrestricted substitution	Unclear
Austria	Luxembourg	Belarus	Turkey*	Russia
Belgium	Malta	Estonia		Slovenia
Bulgaria	Norway	Finland		Ukraine
Czech Republic	Portugal	France		
Denmark	Romania	Latvia		
Germany	Slovakia	Poland		
Greece	Spain	Serbia		
Hungary	Sweden			
Ireland	Switzerland			
Italy	Netherlands			
Lithuania	UK			

Figure 14 : Position des pays en Europe (pays UE et non UE) concernant la substitution au niveau de la pharmacie en 2017 (N=30 pays)
(62)

Le changement entre les médicaments biologiques appartenant à un même groupe à l'initiative du prescripteur, c'est-à-dire le médicament de référence et son ou ses biosimilaire(s), est encouragé dans certains pays : Autriche, Finlande, Danemark ou Portugal par exemple mais pas dans

d'autres comme l'Irlande. La plupart des pays précisent l'importance d'une surveillance clinique et de la traçabilité en cas de changement de traitement. (63)

1.2. Amérique du Nord

Aux EU, la définition d'interchangeabilité diffère à celle de l'Europe. La FDA donne la définition suivante (64), (65) :

- **L'interchangeabilité** signifie qu'un produit biologique ayant été qualifié d'interchangeable peut être substitué au produit de référence sans l'intervention du prescripteur qui a prescrit le produit de référence (66). Cette pratique se fait au niveau des pharmaciens.

Ainsi, la notion d' « interchangeabilité » aux EU est semblable à la définition européenne du terme « substitution ».

La FDA approuve un statut biosimilaire et peut aussi, à la demande du titulaire de l'AMM et si toutes les exigences sont remplies, octroyer le statut d'interchangeable au biosimilaire via une procédure spécifique. Les exigences sont les suivantes :

- Le produit « interchangeable » doit être un biosimilaire d'un médicament de référence ;
- Il doit produire les mêmes résultats cliniques que le produit de référence chez tout patient ;
- Pour les produits administrés plus d'une fois à un individu, les risques concernant la sécurité et la diminution d'efficacité, d'alterner ou de changer entre le produit « interchangeable » et le produit de référence ne doivent pas être plus hauts que les risques liés à l'utilisation du produit de référence sans alternance ni changement. (67)

La FDA recense tous les produits biologiques, les biosimilaires et les produits biologiques interchangeables approuvés dans un document « Purple Book » mis à disposition sur son site internet.

Aux EU, les lois et pratiques sur la substitution au niveau des pharmacies peuvent différer d'un Etat fédéral à l'autre. Il convient de vérifier la réglementation de chacun des Etats pour s'en informer.

Au Canada, l'autorité de santé ne soutient pas la substitution des produits biologiques au niveau pharmaceutique. Le pharmacien peut contacter le médecin pour lui proposer une modification de l'ordonnance mais la décision finale appartient au médecin.(62)

1.3. Autres pays

Sur 33 pays situés en Amérique Latine, Afrique et Moyen-Orient, 27 pays (soit 82%) ne substituent pas au niveau de la pharmacie. Dans la plupart des pays, aucune législation, réglementation ou directive n'est en place, ce résultat est issu de la pratique locale des pharmacies. Ceci peut s'expliquer par le fait que les biosimilaires ne sont pas aussi implantés qu'en Europe et donc que la problématique de la substitution en pharmacie n'a pas encore émergé.

Dans la région Asie-Pacifique, 9 pays sur les 14 analysés (soit 64%) n'ont pas le droit de substituer au niveau de la pharmacie. Comme en Europe, des réglementations, législations ou directives ont été émises en défaveur d'une substitution en pharmacie. L'Australie est le seul pays de la région a autorisé la substitution mais de manière restreinte (62) : seuls les médicaments marqués par « a » peuvent être substitués par un pharmacien. L'accord du patient est requis et le prescripteur ne doit pas avoir coché la case « la substitution n'est pas permis » sur l'ordonnance. (68) Le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee recommande ou non ce marquage selon le biosimilaire, au cas par cas. (69)

Par conséquent, il y a un manque d'harmonisation mondiale sur les définitions des termes, qui n'ont pas la même signification selon les régions. Cela peut créer des confusions et il est donc très important de bien prendre connaissance des définitions inhérentes à chaque pays pour s'assurer que l'on parle bien des mêmes concepts. On note également une grande hétérogénéité sur les

positions des états (et même au sein d'un même état) en matière d'interchangeabilité et de substitution. La majorité des régions n'autorise pas la substitution, c'est le cas pour 59 pays sur les 82 analysés (soit 72%) (Figure 15). Un certain nombre de pays n'ont encore pas établi de cadre concernant la substitution en pharmacie, cela concerne surtout les zones d'Amérique Latine, Afrique et Moyen-Orient, les résultats sont alors issus de ce qui se fait en pratique courante en officine. En revanche, l'Europe, l'Amérique du Nord ou l'Asie-Pacifique ont, en général, des règles ou directives pour guider les politiques et la pratique. Ce contexte fragmenté gagnerait à être harmonisé afin d'accroître la confiance des professionnels de santé et des patients dans les biosimilaires.

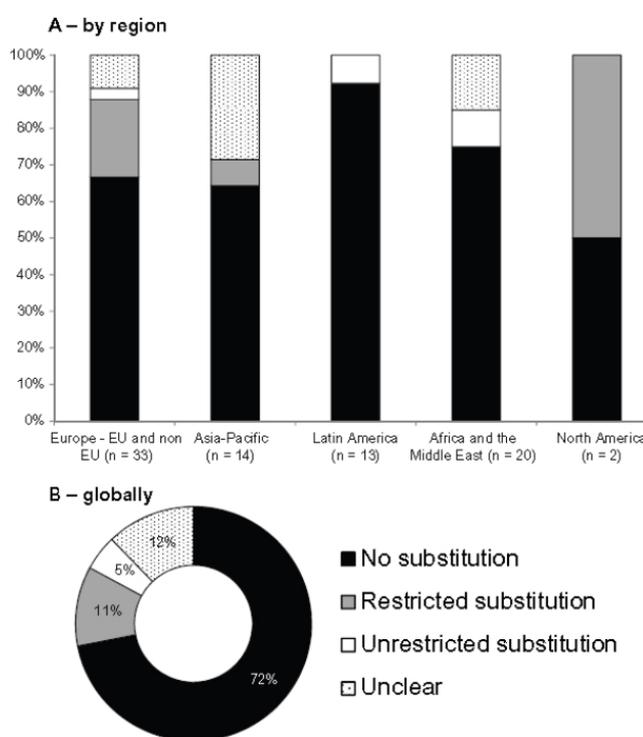


Figure 15 : Proportion de pays, (A) par région ; (B) globalement, autorisant la substitution par les biosimilaires au niveau de la pharmacie (N = 82 pays) (62)

2. Aspects économiques et conséquences

2.1. Intérêt économique des biosimilaires

Les médicaments biologiques représentent un coût important et contribuent à l'augmentation des dépenses des médicaments, notamment en UE et aux EU. Ils constituent le principal facteur d'augmentation des dépenses en matière de médicaments aux EU avec 40% des dépenses

pharmaceutiques qui leur sont consacrées alors qu'ils sont utilisés par moins de 2% de la population (51). Entre 2009 et 2012 les dépenses brutes consacrées aux produits biologiques sont passées de 1,9 à 3,5 milliards de dollars. (70) Sachant, qu'en 2017, sur les 10 des médicaments les plus vendus dans le monde la moitié était des médicaments biologiques (Figure 16) contre seulement un la décennie précédente, il y a de fortes préoccupations économiques autour de ces médicaments. Le développement des médicaments biologiques constitue de grands défis pour les payeurs alors qu'ils cherchent à préserver l'accès aux médicaments innovants face aux contraintes budgétaires. L'utilisation des biosimilaires suite à la perte du brevet de la molécule d'origine est une solution pour diminuer les dépenses de santé. (71)

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2017
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	2,2%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,8%
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	0,8%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	0,8%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	0,8%
LYRICA	Pfizer	Anti-épileptiques	0,6%
JANUVIA	MSD	Antidiabétiques	0,7%
HERCEPTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
AVASTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
TOTAL			8,9%

Figure 16 : Les dix produits les plus vendus dans le monde en 2017 (72)

2.2. Réduction des coûts

Cet intérêt économique se confirme par la diminution du prix du biosimilaire par rapport à la molécule d'origine.

Sur le marché européen, les biosimilaires ont permis une réduction moyenne du prix de 20 à 30% par rapport au médicament de référence (70). La Figure 17 nous montre que l'arrivée d'un biosimilaire permet une réduction du prix du biosimilaire et de son médicament de référence variant entre 3% et 39% suivant la molécule. On remarque que le biosimilaire a également un impact sur l'ensemble de la classe thérapeutique auquel appartient le médicament, avec des

réductions de prix pouvant aller jusqu'à 27% (pour la classe de l'EPO). De plus, on peut voir que plus le temps de présence sur le marché d'un biosimilaire est long, plus la réduction du prix est importante. En effet, le G-CSF, l'EPO et l'hormone de croissance dont les biosimilaires qui sont apparus en 2008, 2007 et 2006 présentent une diminution du prix supérieure à 20% tandis que les biosimilaires qui arrivés plus récemment en 2017, 2014 et 2015 correspondant aux domaines de l'oncologie, de la fertilité et aux insulines présentent une diminution du prix inférieure à 10%.

(73) En 2016, un rapport de l'IMS Institute estimait que l'arrivée de biosimilaires suite à la perte du brevet de huit molécules biologiques phares pourrait générer une économie d'environ 15 milliards d'euros aux systèmes de santé des pays européens entre 2016 et 2020. (71)

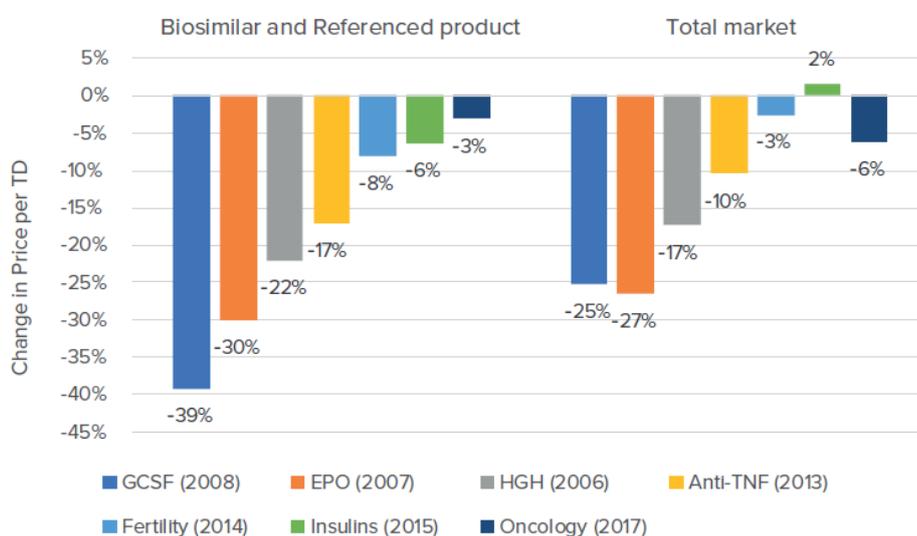


Figure 17 : Modifications des prix par jour de traitement suite à l'arrivée des biosimilaires (année du lancement du premier biosimilaire)
 (73) HGH = hormone de croissance humaine

Sur le marché américain, les biosimilaires permettent aussi des réductions importantes des dépenses de santé. Une analyse économique de 2014 de la Rand Corporation a estimé que l'arrivée des biosimilaires entraînerait une diminution de 44,2 milliards de dollars dans les dépenses des produits biologiques entre 2014 et 2024, soit environ 4% des dépenses totales en produits biologiques au cours de la période. (70) En août 2018, le prix d'acquisition des biosimilaires étaient 17 à 57% moins chers que le prix du médicament de référence. Les biosimilaires permettent donc une considérable réduction du prix du traitement. (51)

On remarque cependant que la baisse du prix des biosimilaires est moins importante que celle des génériques qui permettent eux une économie de 70 à 80%. Cela est dû notamment à la conduite d'études cliniques approfondies pour les biosimilaires qui coûtent plus chers en temps et en argent. En effet, le coût moyen du développement clinique se situe entre 40 et 300 millions de dollars avec une durée moyenne de 5 ans pour un biosimilaire tandis qu'il coûte entre 2 et 5 millions pour un générique pour une durée moyenne de 2 à 3 ans. (70)

D'un point de vue plus global, les économies cumulées suite à l'arrivée de biosimilaires de produits biologiques phares durant la période 2016-2020 sur les cinq principaux marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) et les EU pourraient atteindre de 49 à 98 milliards d'euros selon la réduction du prix appliquée (Figure 18). L'ampleur des économies réalisées dépend de l'élaboration et de la mise en œuvre des politiques par tous les acteurs du système de santé concernant l'utilisation des médicaments biosimilaires qui permettrait de participer au maintien financier des systèmes de santé. (71)



Figure 18 : Economies potentielles cumulées sur les cinq principaux marchés européens et aux EU grâce à l'arrivée de biosimilaires pour huit principales molécules biologiques sur la période 2016-2020 (71)

2.3. Conséquences

2.3.1. Autonomie de prescription

Pour assurer les meilleurs résultats chez les patients, il est essentiel que les prescripteurs disposent du plus large choix de médicaments possible. Lorsqu'un médecin est réduit ou contraint dans le

choix de ses prescriptions, cela peut nuire à sa capacité de prodiguer les soins les plus adaptés aux patients. (71) L'arrivée des biosimilaires à des coûts plus faibles que le médicament de référence constitue une option plus rentable de l'utilisation des médicaments biologiques. Ainsi, les autorités de santé peuvent réévaluer la place du médicament dans la stratégie thérapeutique pour une pathologie donnée et permettre plus d'autonomie de prescription aux médecins. Disposant d'un arsenal thérapeutique de médicaments biologiques plus important, les prescripteurs peuvent opter pour les traitements les plus adaptés à la situation des patients et obtenir de meilleurs résultats dans la prise en charge médicale (Figure 19).

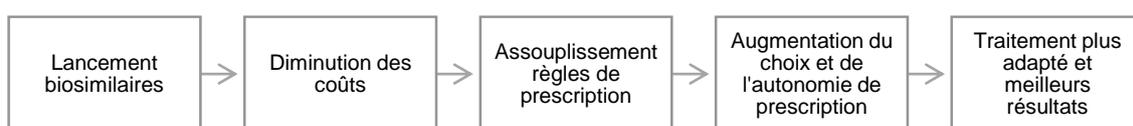


Figure 19 : Bénéfice des biosimilaires pour les prescripteurs et les patients

C'est par exemple le cas au Royaume-Uni avec le filgrastim, un G-CSF utilisé dans le traitement d'infections et de fièvres neutropéniques chez les patients sous chimiothérapie. Suite au lancement du biosimilaire en 2008, les ventes de filgrastim ont considérablement augmenté. Cette augmentation est due à une amélioration du rapport coût/efficacité du biosimilaire par rapport aux autres traitements alternatifs grâce à la diminution du prix. Suite à une réévaluation des recommandations des autorités de santé, les restrictions concernant cette molécule ont été assouplies et son utilisation est désormais recommandée en prophylaxie primaire alors qu'elle ne l'était seulement en secondaire auparavant. Entre 2009 et 2014, la consommation de filgrastim à courte durée d'action au Royaume-Uni a ainsi augmenté de 104%. Cette augmentation représente des patients qui n'auraient peut-être pas pu avoir accès à la molécule sans le lancement du biosimilaire. (17)

L'arrivée du biosimilaire a donc permis d'une part, une plus grande autonomie de prescription pour les prescripteurs, d'autre part, à un plus grand nombre de patients de pouvoir profiter du filgrastim mais également d'y avoir accès de manière plus précoce dans leur prise en charge.

2.3.2. Accessibilité des patients

L'arrivée des biosimilaires a permis une augmentation significative de la consommation des molécules biologiques grâce à une concurrence accrue, et ainsi une meilleure accessibilité à ces molécules pour les patients. Selon un rapport de QuintilesIMS de 2017, ils ont permis une augmentation de l'utilisation des médicaments biologiques en Europe entre 19% (pour les insulines) et 122% (pour les G-CSF) (Figure 20). De plus, on peut voir que cette concurrence entraîne, pour la plupart des produits, une diminution du volume des ventes par jour de traitement du produit de référence (74). Couplée à une augmentation de l'utilisation des médicaments biologiques, cela peut laisser supposer qu'une partie des patients prenant les médicaments de référence est passée sous le biosimilaire. Ceci est donc favorable d'un point de vue économique pour les payeurs. Ainsi, l'augmentation de l'utilisation des molécules biologiques suite au lancement des biosimilaires démontre l'impact positif qu'ils ont sur l'accessibilité des patients.

	Volume per TD (2016/Yr before BS entrance)			
	Referenced product only	Biosimilar and Referenced product	Biosimilar Accessible market	Total markets
G-CSF	-74%	122%	63%	58%
HGH	-14%	41%	45%	45%
Anti-TNF	-10%	19%	19%	26%
Fertility	2%	16%	8%	10%
EPO	-37%	66%	4%	7%
Insulins	14%	19%	15%	4%

Figure 20 : Variation du volume de ventes par jour de traitement depuis le lancement des biosimilaires selon le type de molécules (74)

Si on prend l'exemple de l'infliximab en UE, on remarque que depuis le lancement du biosimilaire en 2013, le nombre de jours de traitement s'est amplifié passant de +29% à +37%, avec plus de la moitié des jours de traitement pour des biosimilaires (52%) en 2017 (Figure 21).

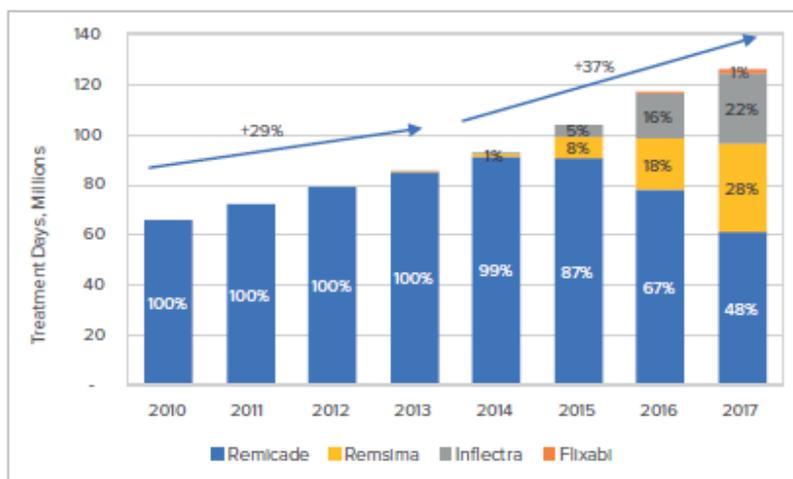


Figure 21 : Nombre de jours de traitement d'infliximab en UE en millions (% de changement en jours de traitement) (73)

Cependant, il y a une hétérogénéité au sein de l'UE. Par exemple pour l'EPO, les réductions de prix de la classe de médicaments (c'est-à-dire le médicament de référence et les biosimilaires) après l'arrivée d'un biosimilaire variaient entre 13% (Italie) et 55% (Allemagne) en 2015 (Figure 22). Des variations similaires sont observées sur différents facteurs pour l'EPO, le G-CSF et l'HGH tels que : les jours de traitement par habitant (reflétant l'évolution de l'accessibilité du médicament) et l'évolution du prix par jour de traitement à la suite du lancement du biosimilaire. (Figure 23) (71)

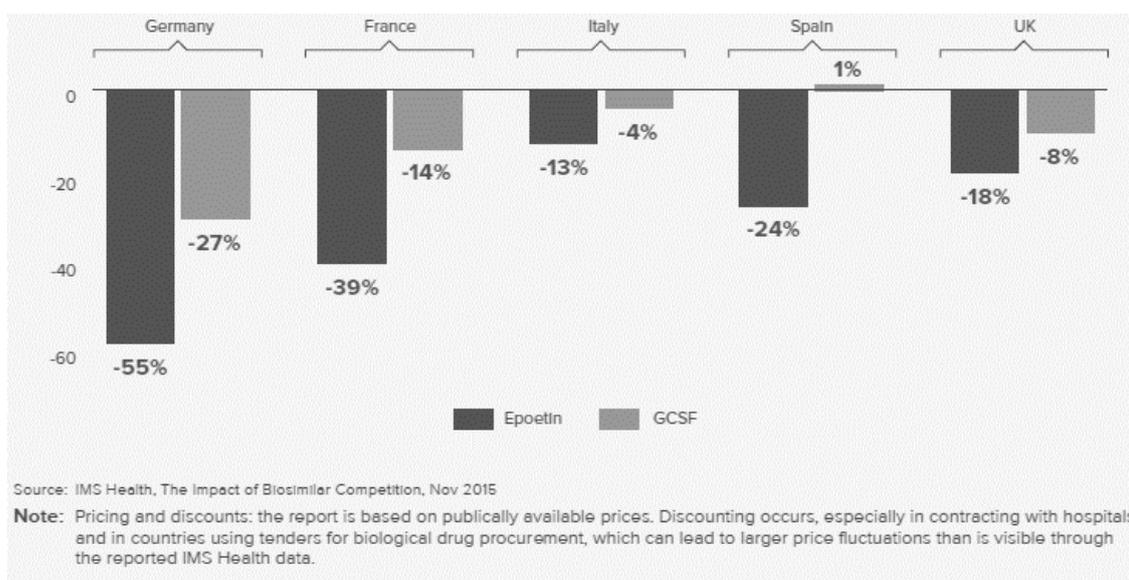


Figure 22 : Evolution des prix après le lancement du biosimilaire pour l'EPO et le G-CSF (données 2015) (71)

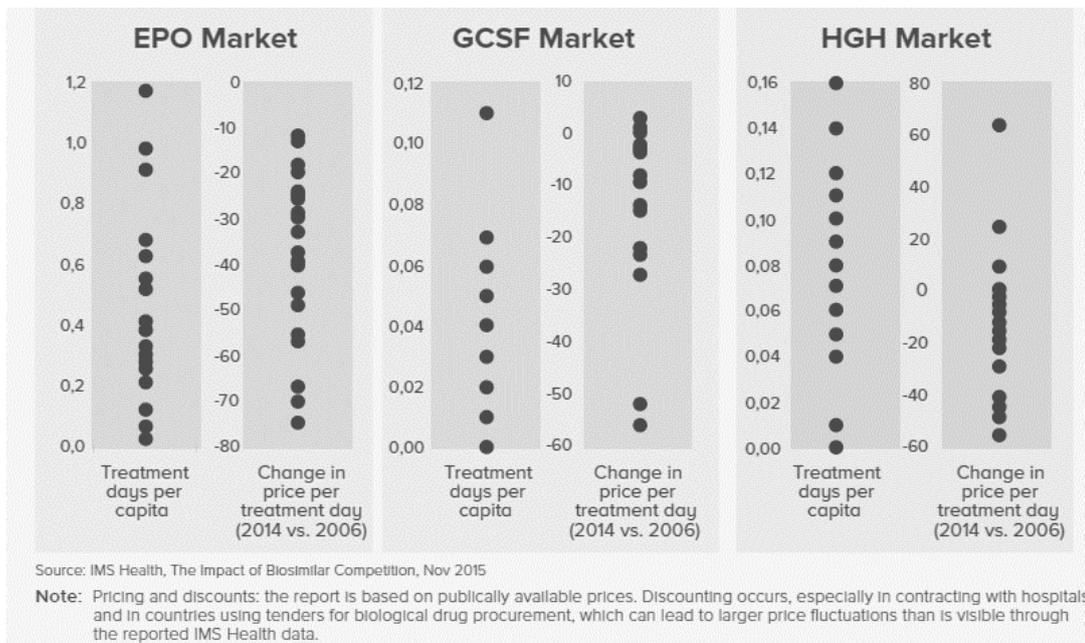


Figure 23 : Illustration de l'hétérogénéité en UE - Variation du nombre de jours de traitement, du prix par jour de traitement de trois molécules biologiques (données 2014). Chaque point représente un pays de l'UE. (71)

La pénétration des biosimilaires sur le marché des pays européens les plus pauvres est plus forte que dans les pays riches. Comme on peut le voir pour l'EPO, 100% des parts de marché sont consacrées aux biosimilaires pour la Slovaquie ou la Pologne par exemple alors qu'elles sont de seulement 10% et 54% pour des pays plus riches comme la Belgique ou la France respectivement (Figure 24). Ces pays utilisaient très peu les médicaments biologiques avant l'arrivée des biosimilaires à cause du prix élevé. Les biosimilaires ont donc conduit à une forte augmentation de l'accès aux médicaments biologiques dans les pays à faibles revenus de l'UE. (73) (75)

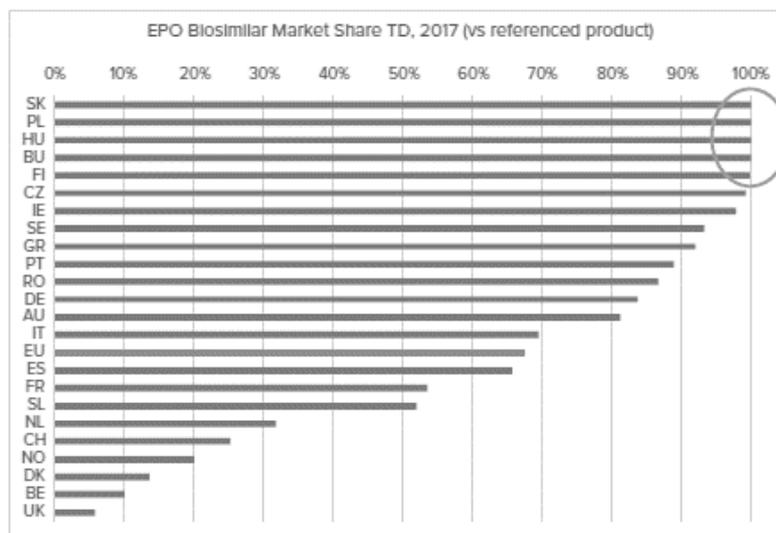


Figure 24 : Parts de marché du biosimilaire de l'EPO en 2017 (versus le produit de référence) dans des pays de l'UE (73)

2.3.3. Réinvestissements des économies et innovation

Les économies réalisées par les payeurs peuvent être réinvesties dans la santé de plusieurs manières. Elles peuvent être utilisées pour améliorer l'accès à des molécules innovantes, par exemple en réinvestissant l'argent pour le remboursement des médicaments biologiques. C'est le cas dans certaines régions d'Italie où 50% des économies générées par les biosimilaires sont réattribuées pour augmenter le budget alloué à la couverture sociale des médicaments innovants. (71)

Les économies peuvent également être utilisées pour donner davantage de moyens humains et matériels aux hôpitaux afin d'améliorer la qualité et l'organisation des soins. (71) Au Royaume-Uni, un programme de gestion de la permutation a été mis en place à l'hôpital universitaire de Southampton incluant des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (76). Il s'agissait d'échanger l'infliximab de référence par un biosimilaire via un accompagnement des patients et des professionnels de santé. Pour se faire, un accord de partage de gains a été conclu entre l'hôpital et un organe statutaire du National Health Service. L'accord prévoyait un partage des économies réalisées de l'ordre de 50/50. Au niveau économique, le programme a permis une rapide diminution des coûts d'acquisition d'infliximab de 40 000/60 000 livres par mois malgré une augmentation de son utilisation (Figure 25). Une partie des économies réalisées a été investie dans les soins aux patients et l'amélioration des services cliniques.

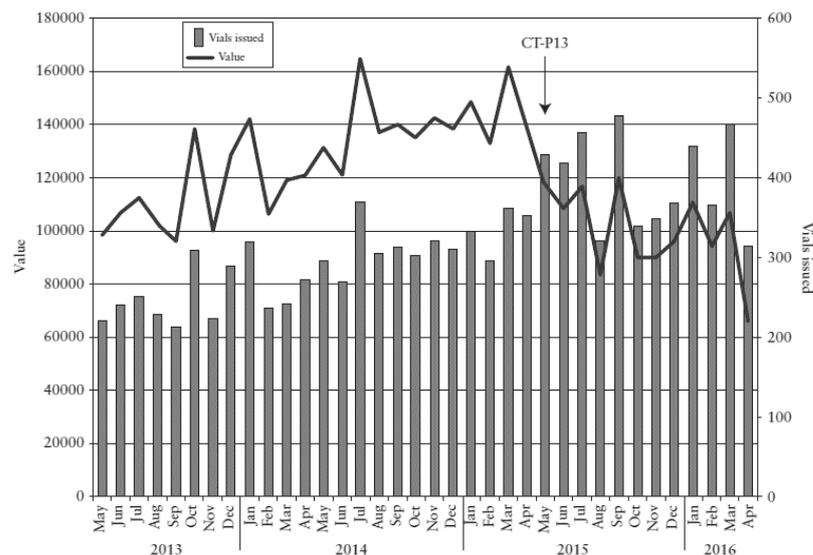


Figure 25 : Nombre de flacons d'infliximab distribués par la pharmacie et coûts d'acquisition du médicament (76)

Ainsi, l'idée du « gain partagé », en permettant aux économies réalisées d'être réinjectées dans le système de soins, peut permettre de soutenir l'intégration des biosimilaires sur le marché. Cette mesure peut inciter les professionnels de santé à prescrire des médicaments biosimilaires et bénéficie à l'ensemble de la population en augmentant l'accès à des médicaments innovants.

L'arrivée des biosimilaires permet également de soutenir l'innovation. Les économies et les gains générés peuvent permettre de financer directement la recherche de nouvelles molécules innovantes. De plus, les biosimilaires, en stimulant la concurrence, font baisser les prix dont celui du médicament de référence. A long-terme, cela pousse les laboratoires ayant une politique d'innovation à poursuivre leurs recherches et à développer de nouvelles molécules. (77) Pour pallier cette perte économique, certains vont investir plus d'argent dans l'objectif de trouver un nouveau blockbuster. C'est par exemple le cas d'AbbVie avec l'Humira. Le médicament génère 65% des revenus du groupe et l'arrivée sur le marché de biosimilaires constitue une perte économique significative. Il met donc beaucoup de moyens pour compenser les pertes futures en investissant dans la recherche et le développement de nouvelles molécules en immunologie et oncologie. (78)

2.3.4. Sécurité d'approvisionnement

Un autre avantage des biosimilaires est qu'ils permettent une meilleure sécurité d'approvisionnement des médicaments biologiques. Ils permettent de pallier les tensions d'approvisionnement et constitue une alternative en cas de rupture de stock du médicament de référence ou d'un autre biosimilaire. De plus, la fabrication des molécules biologiques étant extrêmement dépendante des conditions de production (voir 4.2.Complexité liée au développement et à la production), disposer de plusieurs versions ayant démontrées une haute similarité avec le traitement d'origine est une sécurité supplémentaire. C'est un point positif important car les pathologies traitées sont souvent graves et invalidantes. Il est donc primordial que le patient puisse avoir la garantie d'avoir toujours accès à son traitement.

En conclusion, le lancement d'un biosimilaire permet de stimuler la concurrence et de réduire les coûts des produits biologiques. Ces économies permettent un meilleur accès aux médicaments biologiques et donc de profiter à un plus grand nombre de patients voire, dans certains cas, de pouvoir bénéficier plus rapidement du traitement. Les professionnels de santé peuvent disposer de plus de choix de médicaments, via un assouplissement des restrictions nationales, et donc d'une plus grande autonomie de prescription. Les économies réalisées peuvent être injectées dans le budget des payeurs pour financer les médicaments biologiques et l'innovation ou investies dans l'organisation des soins. (Figure 26)

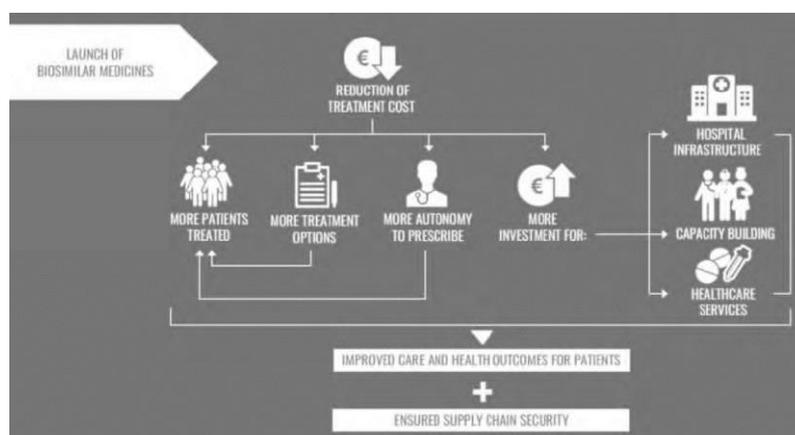


Figure 26 : Conséquences du lancement d'un médicament biosimilaire (17)

2.4. Perspectives futures

2.4.1. Importance de la concurrence

L'arrivée de plusieurs biosimilaires et la concurrence qui s'ensuit sont des étapes essentielles pour créer un environnement compétitif et donner aux systèmes de santé l'opportunité de pouvoir faire des économies significatives. (52) Sur le long terme, une faible pénétration des biosimilaires sur le marché risque de réduire la pression concurrentielle. (73)

Pour créer un environnement favorable aux biosimilaires et à la concurrence, des incitations nationales peuvent être mises en place pour garantir un nombre suffisamment important de prescriptions. Cela peut permettre de créer un marché relativement prévisible et stable. Ainsi, les fabricants peuvent être moins réticents à commercialiser le biosimilaire sur ce territoire, et la concurrence peut se faire. L'Allemagne est un exemple de pays qui assure une forte pénétration des biosimilaires sur le marché via une politique efficace ce qui favorise une concurrence durable et l'attractivité du marché (Figure 27).

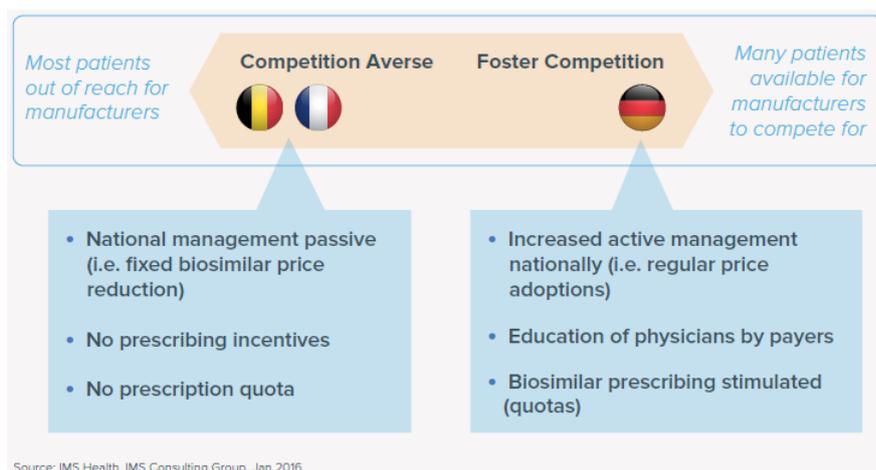


Figure 27 : Politiques des payeurs pour les biosimilaires sur quelques marchés européens (Belgique, France, Allemagne) (71)

En Finlande, après une période avec une forte domination des biosimilaires de l'infliximab (environ 80% des parts de jours de traitement) le médicament de référence a repris de l'ampleur (Figure 28). L'arrivée du biosimilaire a fait jouer la concurrence et a permis de faire baisser le prix du médicament de référence pour reprendre des parts de marché.

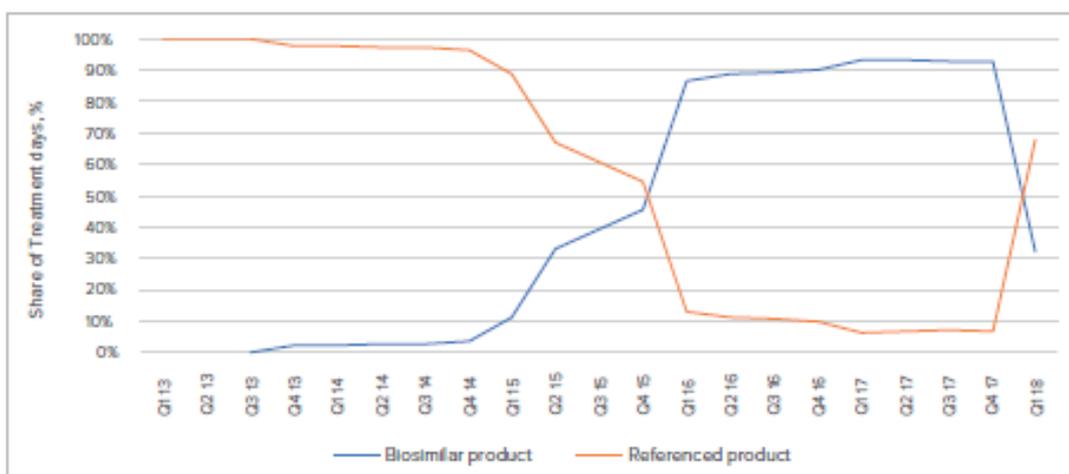


Figure 28 : Evolution de la part de jours de traitement d'infliximab (biosimilaire et médicament de référence) (%) en Finlande

2.4.2. Rôle des médecins

Les médecins ont un rôle important à jouer pour permettre une utilisation plus rapide et soutenue des biosimilaires car ils ont le pouvoir de prescription. Leur intégration dans les prises de décisions est un élément clef pour assurer la durabilité du marché car cela permet aux professionnels de santé de prendre davantage conscience des coûts et d'intégrer cette notion dans leurs décisions cliniques (79). Plusieurs stratégies sont adoptées dans les pays européens pour donner confiance aux professionnels de santé en les biosimilaires : les impliquer dans le processus décisionnel et les inciter à la prescription.

En Norvège, des médecins experts interviennent dans le processus d'achat des biosimilaires à l'hôpital, en prenant en compte les facteurs cliniques et financiers. De cette manière, les médecins impulsent l'adoption des biosimilaires car ils peuvent constater les avantages économiques associés aux biosimilaires. (71)

La Belgique est un exemple de pays où l'utilisation des biosimilaires est très faible par rapport aux autres pays européens, malgré la signature d'une convention sur la « relance des médicaments biosimilaires en Belgique » en juillet 2015 qui encourageait, entre autres, l'utilisation des biosimilaires dans au moins 20% des patients naïfs de traitement. (71) La convention a eu un effet positif sur l'utilisation des biosimilaires à l'hôpital pour certains médicaments comme le

filgrastim et l'infliximab mais des résultats plus limités pour d'autres tels que l'EPO. (80) Pour lancer le marché des biosimilaires, un projet-pilote prévoit d'inciter les médecins à la prescription en accordant une prime temporaire à certains médecins spécialistes prescrivant des biosimilaires d'anti-TNF en 2019. (81) Le montant de la prime dépendra du pourcentage du nombre de prescriptions. (82)

2.4.3. Echec de certaines mesures

Certaines mesures prises par les pays n'ont pas eu les effets escomptés et nuisent à la concurrence des prix. C'est par exemple le cas en Autriche avec la tarification obligatoire ou au Canada pour les médicaments génériques avec le plafonnement des prix par rapport au produit de référence.

Jusqu'en mars 2017, l'Autriche appliquait la même politique de prix pour les biosimilaires et les génériques. Le prix du premier biosimilaire était fixé à 52% du prix du médicament de référence et celui du second biosimilaire à 44%. Le prix du médicament de référence devait alors passer à 70% de son prix initial. Si un troisième biosimilaire arrivait sur le marché, son prix était de 40% du prix du médicament original, et la totalité des médicaments (les trois biosimilaires et le médicament de référence) devait passer à 40% du prix du médicament de référence (Figure 29). Cette politique décourage les fabricants de commercialiser un troisième biosimilaire à cause du prix de vente trop faible à l'arrivée du marché et ne permet donc pas la concurrence des prix. (83) Depuis mars 2017, une politique similaire s'applique mais les réductions des prix sont moins importantes. (84)

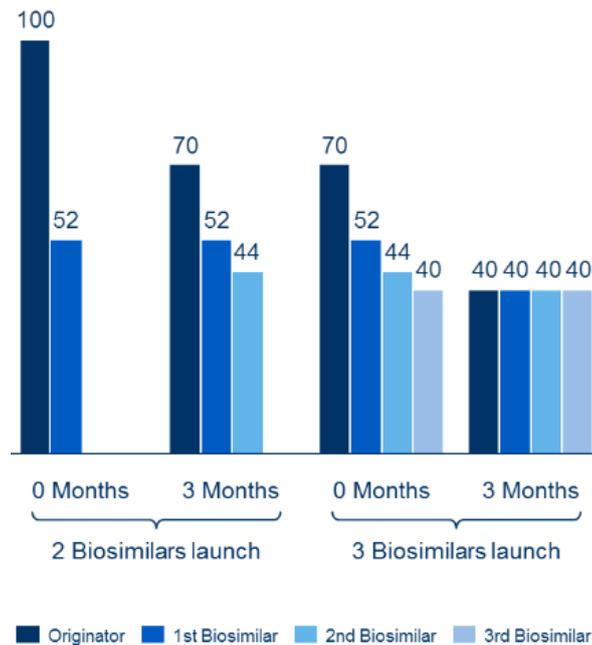


Figure 29 : Politique des prix des médicaments biosimilaires (et génériques) en Autriche avant mars 2017 (85)

L'exemple du Canada concerne la fixation des prix des génériques. Le Canada avait choisi de fixer les prix des génériques par rapport au prix du médicament de référence. Les fabricants de génériques ont alors fixé leur prix au plus près du montant plafond et n'ont pas cherché à se faire concurrence pour gagner des parts de marché. Ils ont payé des « indemnités professionnelles » aux pharmaciens pour assurer leurs ventes dans les pharmacies et accroître leurs parts de marché. Au final, des études ont montré que le prix des génériques au Canada était parmi les plus chers au monde. Cette stratégie a entravé la concurrence et les payeurs ont manqué de potentielles économies importantes.

Par conséquent, pour offrir aux patients un accès large aux médicaments biologiques tout en maîtrisant les coûts, il est nécessaire d'avoir un marché biosimilaire dynamique. Le soutien à la concurrence et la création d'un cadre durable pour les entreprises de biosimilaires semblent être des éléments clés pour permettre la pénétration des biosimilaires sur le marché. Il est également essentiel que les pays mènent des politiques adéquates pour promouvoir l'intérêt des biosimilaires et augmenter leur utilisation en pratique. Un effort continu de la part de toutes les parties impliquées sur le marché est indispensable. De significatives économies ont été réalisées dans les pays de l'UE grâce aux médicaments biologiques mais une réglementation harmonisée sur

l'interchangeabilité et la substitution pourrait permettre une utilisation accrue des biosimilaires et davantage d'économies. (86)

3. Aspects cliniques

3.1. Généralités

3.1.1. Inquiétudes

La complexité des médicaments biologiques entraîne des inquiétudes concernant les conséquences cliniques d'un changement chez un même patient entre un médicament de référence et son biosimilaire et entre les biosimilaires. Les préoccupations ne concernent pas seulement le changement unique d'un médicament à un autre mais également l'alternance répétée entre deux, trois voire plusieurs médicaments. Généralement, aucune étude dans ce sens n'est exigée pour obtenir la qualification de biosimilaire sauf aux EU où la FDA demande des évaluations spécifiques pour avoir le statut d'« interchangeable ». (87)

Le principal risque du changement est de booster l'immunité du patient et ainsi d'augmenter le risque d'apparition de réactions immunitaires. (51) Les conséquences cliniques de l'immunogénicité peuvent inclure une perte partielle ou totale de l'efficacité du produit due à l'induction possible d'anticorps neutralisants, une PK modifiée en raison de la liaison aux anticorps, des effets immunitaires généraux tels que l'anaphylaxie, la formation de complexes immuns et une éventuelle induction de réactivité croisée avec des protéines endogènes ou autres anticorps. (38) (88) Les sources d'immunogénicité pour les produits biologiques peuvent être multifactorielles, on a des facteurs directement en lien avec le produit et d'autres inhérents au traitement ou au patient (Tableau 9). (88) Par exemple, pour les facteurs intrinsèques au médicament, plus la molécule aura un poids moléculaire élevé, plus elle sera immunogène. Ainsi, un anticorps monoclonal sera plus à risque d'être immunogène que l'insuline ou qu'un

médicament chimique. Une administration en sous-cutanée est également plus immunogène qu'une administration intraveineuse. (89)

Facteurs inhérents au produit	Variation de la séquence d'acides aminés
	Poids moléculaire
	Profil de glycosylation
	Choix de la lignée cellulaire
	Changement de formulation
	Changement du procédé de fabrication
	Contaminants et impuretés
	Choix du contenant
Facteurs inhérents au traitement	Dose
	Durée de traitement
	Fréquence d'administration
	Voie d'administration
Facteurs inhérents au patient	Antécédents génétiques
	Traitements concomitants
	Nature de la maladie
	Statut immunitaire
Autres facteurs inconnus	

Tableau 9 : Facteurs pouvant influencer l'immunogénicité des médicaments biologiques (liste non exhaustive)

Une autre source d'inquiétude concerne l'extrapolation des données de sécurité et d'efficacité du biosimilaire d'une indication à d'autres indications. Sous certaines conditions, c'est possible avec moins voire sans étude clinique spécifique pour l'obtention de l'AMM. Il faut que toutes les preuves scientifiques suite à l'exercice de comparabilité avec le médicament de référence permettent d'établir la biosimilarité et de couvrir les aspects spécifiques (par exemple les aspects potentiels uniques liés à la sécurité et l'immunogénicité) de l'indication extrapolée. Les mécanismes d'action des différentes indications considérées doivent être identiques. Ce principe d'extrapolation est cependant à apprécier au cas par cas, en fonction de la substance active, de la connaissance précise du ou des mécanismes d'actions en jeu et des populations concernées. La décision finale reste à l'appréciation du CHMP. (21)

3.1.2. Motivations de prescription d'un biosimilaire

Différentes raisons peuvent motiver la prescription d'un biosimilaire, des raisons médicales ou non médicales (26).

- Les raisons médicales : la prescription du biosimilaire est d'intérêt médical et à l'initiative du prescripteur. Dans le cas d'un patient déjà sous traitement, cela peut être à cause d'un évènement indésirable ou pour des raisons de confort d'administration. Par exemple dans le cas d'un changement du médicament de référence d'un anti-TNF à son biosimilaire, l'incidence des réactions au site d'injection lors d'une étude clinique de phase III était diminuée avec le biosimilaire (liée à une différence dans la formulation du produit et la composition de la protection de l'aiguille). Si un patient présente des réactions au site d'injection avec le médicament de référence, un changement par le biosimilaire permettra éventuellement de les réduire.
- Les raisons non-médicales : cela peut être pour des raisons de disponibilité de produits ou économiques. En effet, la prescription d'un biosimilaire à un patient naïf ou non-naïf de traitement peut être due à la politique menée par les payeurs qui incitent les médecins à prescrire des biosimilaires. Dans les deux cas, aucun changement clinique n'est désiré.

(90)

En pratique, la majorité des raisons de changement de traitement semble être des raisons non-médicales. La revue systématique de McKinnon et al. publiée en 2018 analysant 57 études rapporte des raisons non-médicales à l'interchangeabilité pour 50 études et ne les précisent pas pour les sept autres. Ainsi, aucune raison médicale n'est donc spécifiée. (26)

3.1.3. Responsabilités

Lors d'un changement de traitement pour un biosimilaire, la question de la responsabilité se pose en cas d'évènements indésirables ou de diminution d'efficacité. Deux types de responsabilités

peuvent être identifiées : la responsabilité « produit » (fabricants et/ou titulaires d'AMM) et la responsabilité « professionnelle » (prescripteurs, dispensateurs, administrateurs du médicament).

En matière de responsabilité produit, la jurisprudence américaine désigne un médicament comme défectueux si au moment de la vente : le produit présente un défaut de fabrication (à distinguer de la conception), un défaut de sécurité à cause d'une conception défectueuse ou un défaut de sécurité à cause d'instructions ou d'avertissements inadéquats. Pour les médicaments biologiques, il est plus difficile de trouver l'origine d'un défaut et de déterminer si le produit s'écarte ou non de la conception à cause de la variabilité inhérente à ce type de produit. La complexité de la fabrication brouille la limite entre défaut de conception et de fabrication. Le titulaire d'AMM pourrait donc être tenu responsable dans les deux cas. De plus, les étiquetages étant différents entre un biosimilaire et sa référence, le titulaire d'AMM du biosimilaire peut aussi être responsable en cas de manquement d'information amenant à un défaut de sécurité.

En matière de responsabilité professionnelle, dans la plupart des pays le médecin choisit le médicament qu'il considère le plus adapté. Beaucoup de documents tels que des recommandations, des lignes directrices ou tout autre document issu des autorités réglementaires donnant des avis peuvent affecter leur décision par leur caractère persuasif. Cependant tant que ces textes n'ont pas de caractère contraignant, la prescription relève de la seule responsabilité du prescripteur.

Aux EU, la réglementation prévoit un parcours d'enregistrement spécifique pour obtenir le statut de produit « interchangeable » qui pourrait permettre a minima d'alléger la responsabilité des médecins. De plus, une loi Protecting Access to Care a été adoptée pour réduire la charge excessive de responsabilité que les professionnels de santé ont, notamment à cause des poursuites judiciaires intentées par de plus en plus de patients. (90) (91)

3.2. Données actuelles

Nous allons maintenant analyser les données disponibles concernant l'interchangeabilité des médicaments biologiques. Pour cela, on va notamment s'intéresser à des revues systématiques de la littérature, à l'étude NOR-SWITCH, la première étude randomisée sur la permutation et aux données cliniques sur l'immunogénicité.

3.2.1. *Conséquences négatives du changement du médicament de référence au biosimilaire*

Une revue systématique de la littérature d'Inotai et al. (75) publiée en 2017 a permis de dresser un bilan sur les éventuels résultats cliniques négatifs du changement des médicaments de référence aux biosimilaires. Cette revue avait pour but d'évaluer si les préoccupations de certains experts justifient la limitation de l'interchangeabilité.

L'argument qui est souvent avancé contre l'interchangeabilité est le cas de l'augmentation de l'incidence d'érythroblastopénies chez les patients traités par EPO alpha pour une insuffisance rénale chronique entre 1998 et 2001. Malgré que l'origine de cet évènement ait été imputée à une modification dans le processus de fabrication et l'emballage du produit et non à une permutation, il est utilisé comme argument contre l'interchangeabilité.

Sur les 41 papiers des **preuves non empiriques** (guidelines, opinion d'experts, revue non-systématique), 16 citaient cet argument (39%). Treize l'avait utilisé comme avertissement des risques liés aux biosimilaires et 3 disaient qu'il ne faut pas généraliser. Concernant la permutation, sur les 32 articles qui tiraient une conclusion sur ce point, 5 la décourageaient, 11 n'émettaient pas d'avis négatif et 16 ne donnaient pas expressément un avis négatif mais soulignaient le besoin d'impliquer les médecins et les patients dans la décision et l'importance de la pharmacovigilance (PV). Sur les 35 articles qui tiraient une conclusion concernant la substitution en pharmacie, 17 avaient une recommandation négative, 1 n'avait pas d'avis négatif et 17 n'opposaient pas la substitution aux biosimilaires mais soulignaient le risque potentiel, la nécessité de la surveillance

et de plus de données. Beaucoup de papiers sans objection pour la permutation décourageaient la substitution sans avis du médecin.

Les revues systématiques de la littérature et les preuves empiriques fournissent un plus haut degré de preuve que les données non empiriques. Sur les 17 papiers analysés (5 revues systématiques et 12 preuves empiriques), aucun n'avait omis d'objection à la permutation (2 ne se prononçaient pas). Globalement, les résultats ne décrivaient pas d'augmentation du risque sur la sécurité (immunogénicité, effets EI) ni de perte d'efficacité et donc aucune ne rapportaient de conséquence clinique négative. Les articles ne décourageaient pas l'interchangeabilité mais certaines précisaient la nécessité de surveillance par des méthodes robustes après le changement, l'accord du patient, l'importance de la traçabilité, le fait que la décision devait être prise par le médecin et un avait mis en avant l'intérêt économique. Concernant la substitution automatique, aucun papier n'avait omis d'objection (12 ne se prononçaient pas). Il n'y avait pas de découragement à la substitution, certains articles apportaient les précisions suivantes : que les produits étaient interchangeables, que la décision devait être prise par le médecin, d'autres soulignaient le besoin du suivi (dosage, traçabilité des événements indésirables) et l'intérêt financier.

On peut citer des limitations concernant l'ensemble de la revue d'Inotai et al. Les liens directs entre l'interchangeabilité et les conséquences négatives n'ont pas pu être établis de manière fiable à cause de la disponibilité limitée des informations des publications et de la conception des études empiriques avec un seul bras.

Par conséquent, les conclusions de la revue semblaient écartées le risque hypothétique évoqué dans les papiers non empiriques. Les revues systématiques et les études empiriques n'avaient pas montré de résultats cliniques négatifs ou de risque supplémentaire chez les patients qui avaient permuté. Pour les auteurs, la prévention de la permutation basée sur des risques hypothétiques

semble disproportionnée au regard des bénéfices économiques que les biosimilaires peuvent apporter et cela pourrait avoir des conséquences négatives sur la soutenabilité des systèmes de santé. Cependant quand bien même le risque serait effectivement surestimé, il ne faut pas le négliger pour autant. Tant que les risques supposés ne limitent pas l'interchangeabilité sous supervision médicale, ils peuvent servir à établir un système de PV approprié pour les médicaments biologiques. (75)

3.2.2. Etat des connaissances sur l'interchangeabilité

L'article de Moots et al., publié en 2017 sur des données antérieures au 31 octobre 2016, avait pour objectif d'évaluer l'état des connaissances des données sur le changement du médicament biologique de référence à un biosimilaire. Sur les 37 études incluant des données sur l'interchangeabilité, 19 présentaient des données sur l'immunogénicité. Les médicaments considérés étaient l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab et le rituximab pour des indications en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie.

Concernant l'infliximab, 3 biosimilaires étaient inclus dans des études d'interchangeabilité. Toutes les études concernaient un changement unique du médicament de référence au biosimilaire. Pour le premier biosimilaire (CT-P13), les données extraites suggéraient une bonne tolérance et efficacité. Aucun effet sur la sécurité et l'efficacité après le changement n'était à noter. Des données sur l'immunogénicité n'avaient pu être recueillies que sur 12 des 26 études, et n'avaient pas montré de différence sur l'incidence des anticorps anti-médicament. Pour les deux autres biosimilaires, seulement une étude chacun avait été réalisée et nécessite donc d'obtenir davantage de données.

Concernant l'etanercept, l'adalimumab et le rituximab, les études sur l'interchangeabilité étaient peu nombreuses. Face à la disponibilité très limitée des données, la sécurité du changement n'était pas suffisamment démontrée. Là aussi des études supplémentaires sont nécessaires.

En résumé, lorsque des études sur l'interchangeabilité existaient, les données sur l'efficacité et la sécurité ne montraient généralement pas de différence entre le groupe de patients qui a changé de traitement et celui qui n'a pas changé. (87)

Un article fournissant un aperçu de la littérature sur des données plus récentes (antérieures au 1^{er} décembre 2018) a été publié en avril 2019. Il reprenait des études sur les biosimilaires de l'infliximab dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Il s'agissait en majorité d'études sur le biosimilaire CT-P13. Globalement, les résultats de 29 études confirmaient que le passage du médicament de référence au CT-P13 était sans danger et aussi efficace que le médicament de référence. L'article abordait des études montrant que les anticorps produits contre le médicament de référence reconnaissent et inhibent le biosimilaire CT-P13, laissant ainsi suggérer une immunogénicité similaire. Il soulignait lui aussi la nécessité d'avoir davantage de preuves, notamment sur les effets d'un retour au médicament de référence, d'une alternance répétée entre un biosimilaire et le médicament de référence et entre plusieurs biosimilaires. Des études de suivi post-commercialisation sont également attendues pour les autres biosimilaires que le CT-P13. (92)

3.2.3. Etude de non-infériorité lors du changement : exemple de l'infliximab

L'étude NOR-SWITCH publiée en mai 2017 portait sur l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité lors du passage du médicament de référence de l'infliximab à son biosimilaire. Six pathologies ont été étudiées en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie sur un total de 408 patients. NOR-SWITCH était une étude de non-infériorité de phase IV, randomisée, en double aveugle, multicentrique et d'une durée de 52 semaines. Une partie des patients avait continué le traitement de référence et une autre partie avait changé pour le biosimilaire. Des représentants de patients avait été impliqués dans la planification et la conduite de l'étude et aucune industrie pharmaceutique n'avait été incluse. Contrairement à d'autres études, des échantillons de sérum avaient été recueillis chez tous les patients lors de toutes les visites

permettant une évaluation de la concentration en médicaments et ADA sur toute la période de l'étude.

La Figure 30 nous montre **les résultats** du critère primaire concernant la mesure de la détérioration de la maladie sur 52 semaines avec une marge de non-infériorité fixée à 15%. On avait eu une détérioration pour 53 patients (26%) des patients sous le médicament de référence et pour 61 (30%) des patients sous le biosimilaire, L'intervalle de confiance à 95% (IC 95) de la différence de risque ajustée (-4,4%) était compris entre -12,7% et 3,9% ce qui démontre la non-infériorité du groupe qui a changé de traitement par rapport à l'autre. La non-infériorité n'avait pas été montrée pour toutes les indications exceptée pour la spondylarthrite. Pour la maladie de Crohn, le résultat était proche de l'infériorité. Cependant, l'étude n'était pas assez puissante pour démontrer une non-infériorité pour les maladies individuellement n'ayant pas été conçue dans cet objectif.

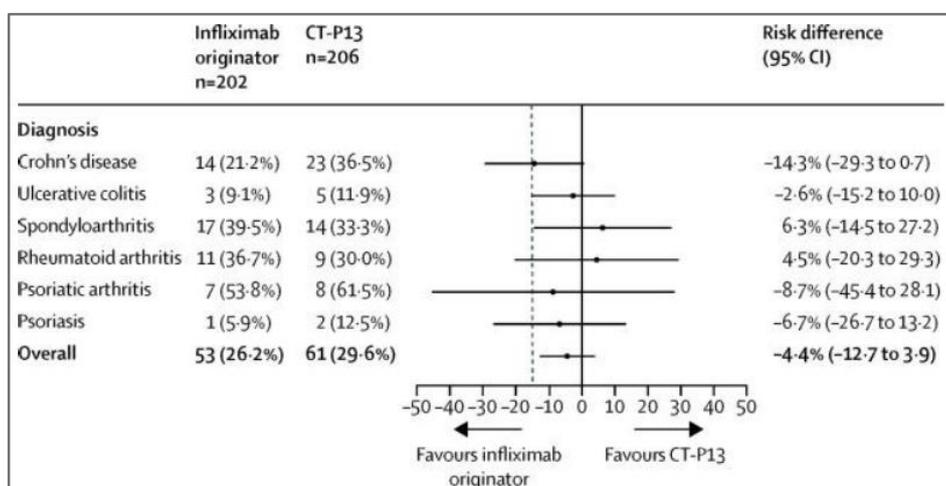


Figure 30 : Graphique en forêt de la différence de risque selon les maladies. La figure montre les données pour l'analyse per protocole.

(93)

Concernant **la sécurité**, un nombre similaire de patients avait eu au moins un évènement indésirable qui était apparu sous traitement (168 soit 70% pour le médicament de référence et 164 soit 68% pour le biosimilaire). Un nombre similaire de patients avaient eu un évènement indésirable grave et/ou ayant entraîné une interruption de traitement. De plus, 10 patients (4%) pour le groupe de la référence et 4 patients (2%) pour le groupe du biosimilaire avaient eu une

réaction liée à la perfusion. Pour ce qui est de **l'immunogénicité**, les concentrations en médicament étaient similaires. Des anticorps anti-médicaments avaient été détectés chez 17 patients (7%) dans le groupe du médicament de référence et 19 patients (8%) dans celui du biosimilaire au cours de l'étude c'est-à-dire en excluant ceux qui avaient déjà des anticorps détectables initialement.

En conclusion, NOR-SWITCH est la première étude randomisée qui a démontré que le passage du médicament de référence de l'infliximab au biosimilaire n'était pas inférieur à un traitement continu avec le médicament de référence. Les résultats similaires entre les deux groupes concernant la sécurité et à l'immunogénicité sont rassurantes. L'étude appuie donc le fait qu'on peut changer de traitement malgré le fait que la marge de non-infériorité de 15% soit peut-être trop large pour exclure toute différence clinique importante et il faut donc garder une certaine prudence dans l'interprétation de ces résultats. (93)

3.2.4. Immunogénicité

L'immunogénicité est une question clef car le fait d'alterner, chez un patient donné, entre un médicament de référence et un biosimilaire, ou plusieurs biosimilaires est à risque de sensibiliser le patient à cause d'un éventuel « amorçage » du système immunitaire suite à l'exposition intermittente à des antigènes similaires mais non identiques. (38) Une fois sensibilisé, le patient ne pourra plus poursuivre le traitement. Par conséquent, ce risque est important à évaluer et à suivre.

L'étude de McKinnon et al. rapporte que sur 27 études (18 études cliniques et 9 études observationnelles), 26 n'avait pas détecté d'ADA ou une incidence d'ADA similaire entre le groupe qui a permuté et celui qui n'a pas permuté. Seulement une étude clinique (sur l'insuline dans le diabète de type 2) avait trouvé une proportion plus élevée de patients avec des ADA dans le groupe qui a changé de traitement par rapport à l'autre (19% vs 8%, $p=0,01$). Des ADA

neutralisants avaient été rapportés dans six études cliniques mais aucune n'avait observé de différence cliniquement pertinente ou significative et il n'y avait eu aucun échec thérapeutique lié au développement des ADA. (26)

Dans la grande majorité des études, la proportion d'anticorps étaient similaires entre le groupe qui a changé de traitement et celui qui n'a pas changé. (51)

En résumé, il est difficile de tirer des conclusions de toutes ces études car il y a une grande hétérogénéité sur par exemple le type d'études, la méthodologie, l'effectif etc. Cependant, la majorité des données actuellement disponibles se veut rassurante quant aux conséquences de l'interchangeabilité. Plusieurs études ont échoué pour démontrer l'augmentation de l'immunogénicité lors du passage du médicament de référence au biosimilaire.

3.3. Nécessité d'études et de données supplémentaires

3.3.1. Manque de données

Les données issues d'études larges et suffisamment puissantes sur l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité sont encore trop rares. Des études supplémentaires sont nécessaires pour dissiper les craintes. Les professionnels de santé et les décideurs semblent avoir une certaine réticence à l'interchangeabilité notamment à cause du peu de preuves convaincantes disponibles sur l'efficacité et la sécurité.

3.3.2. Alternance de traitement répétée

L'une des grandes interrogations concerne les conséquences lors de l'alternance de traitement, que ce soit entre le médicament de référence et le biosimilaire (et vice-versa) ou entre plusieurs biosimilaires. (75) La majorité des études étudie seulement le cas d'un changement unique du médicament de référence à un biosimilaire (exemple avec l'étude NOR-SWITCH). Or dans la vie réelle, plusieurs biosimilaires se trouvent (ou se trouveront) sur le marché. Si un nouveau biosimilaire moins cher est commercialisé, il est fort possible qu'on incite les médecins à prescrire

ce nouveau médicament. Il y a donc un manque de preuve sur l'alternance répétée entre plusieurs produits biologiques qu'il est nécessaire de remédier. Ce type d'études semble primordial pour démontrer l'interchangeabilité et fournir une meilleure simulation de la vie réelle.

3.3.3. Suivi sur le long-terme

Les données sur le long terme sont insuffisantes alors que les patients peuvent être exposés aux traitements durant une longue période, notamment pour les maladies chroniques. Dans la revue de McKinnon et al., sur les 57 études, seulement 8 ont fait un suivi supérieur à un an. Même si les problèmes de tolérance tels que le développement d'anticorps arrivent en général assez tôt après l'initiation du traitement, une méta-analyse sur 68 études a rapporté que les premiers anticorps se développent à partir de 2 semaines après l'initiation du traitement et au plus tard 3 ans après. (26) Il convient donc d'avoir un suivi sur le long-terme pour évincer ce risque.

3.3.4. Données en vie réelle

L'extraction et l'analyse de données en vie réelle semblent également importantes pour fournir des éléments sur les conséquences de l'interchangeabilité. Ces données peuvent par exemple provenir des registres des patients ou des bases de données des payeurs. Un des principaux avantages est qu'elles permettent d'étudier les effets à grande échelle et sur tout type de population. Dans les essais cliniques nécessaires pour la mise sur le marché, certaines populations particulières telles que les personnes âgées, les populations pédiatriques ou les personnes présentant des comorbidités sont souvent sous-représentées et les critères d'inclusion et d'exclusion stricts ne permettent pas une représentation optimale. Pour que les données issues de la vie réelle soient encore plus représentatives, il y a un intérêt à avoir une base de données supranationale qui permettrait ainsi une meilleure compréhension des conséquences cliniques de l'interchangeabilité.

3.4. Conception des études

Pour fournir des preuves scientifiques robustes et fiables concernant l'interchangeabilité, il est nécessaire d'investir dans des études scientifiques approfondies avec une conception appropriée. Les essais cliniques de phase III démontrant la biosimilarité pour l'obtention de l'AMM des biosimilaires en Europe ne sont pas adaptés. Ils n'ont pas suffisamment de puissance pour détecter les conséquences de l'interchangeabilité et leur conception ne permet pas de fournir des preuves robustes. Bien concevoir les études est essentiel car cela influence sur leur niveau de preuve et leur capacité à détecter des éventuels effets (positifs ou négatifs). (75)

3.4.1. Différents types d'études

Selon l'article de Moots et al., plusieurs types d'études sur l'interchangeabilité peuvent être différenciés :

- Un changement unique de traitement d'un médicament A à un médicament B (mais pas l'inverse) ;
- Une partie des patients de l'étude passe du médicament A au médicament B et l'autre partie passe du médicament B au médicament A. Aucun groupe n'inverse ensuite de médicament ;
- Des changements de traitement répétés chez les mêmes patients. (87)

Le dernier scénario est celui qui est vraisemblablement le plus proche d'une utilisation en vie réelle.

3.4.2. Démonstration de l'interchangeabilité

Le 5 mai 2019, la FDA a publié une ligne directrice à destination des industries concernant les « *Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product* » (94). Ce document fournit des considérations scientifiques pour guider les industriels à prouver l'interchangeabilité d'un médicament protéique avec son médicament de référence. L'objectif principal des études de démonstration de l'interchangeabilité est de déterminer si, pour les

médicaments biologiques administrés plus d'une fois, le passage entre le médicament de référence et le « produit interchangeable » présente des risques supérieurs, en termes de sécurité ou de diminution de l'efficacité, à l'utilisation du médicament de référence sans changement de traitement. Cet objectif est donc également adapté à la définition européenne de l'interchangeabilité.

Les critères de l'étude doivent être correctement choisis. Le critère principal doit permettre d'évaluer l'impact du changement sur la PK et la PD. Ces paramètres sont généralement plus sensibles pour détecter d'éventuels changements d'exposition et/ou d'activité comparés aux critères d'efficacité cliniques. L'impact de l'interchangeabilité sur la sécurité et l'immunogénicité devra également faire partie des critères étudiés.

La FDA recommande de suivre le schéma d'étude présenté sur la Figure 31 : une période initiale avec le médicament de référence d'une durée suffisante, puis une période randomisée à deux bras (un groupe qui change de traitement et un groupe qui continue avec la référence).

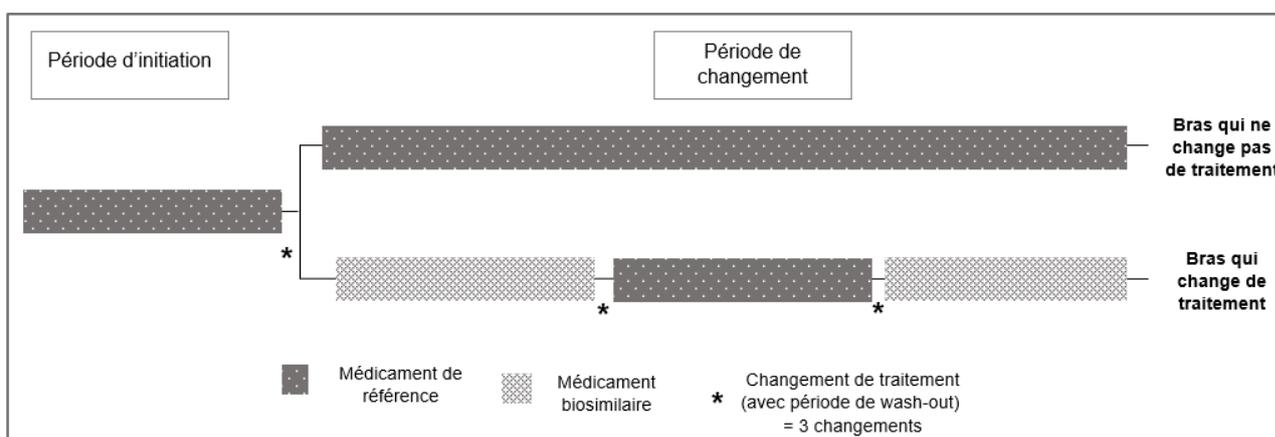


Figure 31 : Exemple de schéma d'étude sur l'interchangeabilité selon les recommandations de la FDA (94)

Un point primordial est la détermination du nombre de changements et de leur durée. Ils doivent tenir compte de l'état clinique des patients, de la dose et de la période d'exposition au médicament susceptible de poser le problème le plus préoccupant en termes d'impact sur l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité. Le bras qui change de traitement devrait avoir au moins deux périodes

d'exposition distinctes à chacun des deux produits, c'est-à-dire au moins 3 changements. Le dernier changement devrait être du médicament de référence au biosimilaire. L'évaluation comparative doit avoir lieu au cours de la dernière période d'exposition après qu'une période suffisante (c'est-à-dire une période de wash-out adéquate d'au moins trois demi-vies ou plus) se soit écoulée depuis la dernière administration du produit de référence dans le bras qui change de traitement. Le nombre de doses administrées au cours de la dernière période d'exposition (produit de référence ou interchangeable) dépendra de la demi-vie et du schéma posologique clinique.

Le choix de la taille de l'échantillon doit être basé sur des considérations PK mais également sur l'incidence et les conséquences de l'immunogénicité. Dans le calcul de la taille de l'échantillon, il faut également prendre en compte le taux d'abandon de l'étude pour des raisons indépendantes du traitement, qui est aléatoire mais qui peut avoir un impact négatif sur la puissance statistique.

En ce qui concerne les analyses sur la sécurité et l'immunogénicité, l'agence américaine recommande de cibler l'évaluation des événements indésirables d'intérêt ou graves et des réactions immunitaires. Une mesure de l'incidence et du dosage des anticorps anti-médicaments et neutralisants devra être incluse ainsi que l'évaluation de leur impact sur la PK, la PD, la sécurité et l'efficacité. Si le médicament est approuvé pour plusieurs voies d'administration, l'évaluation devra être réalisée sur la voie qui est la plus immunogène.

3.4.3. Critères généraux pour le design des études

Pour résumer, l'article de Moots et al. nous donne six points importants à prendre en compte pour concevoir et planifier des études sur l'interchangeabilité de façon optimale :

- Une étude randomisée avec un bras de contrôle approprié ;
- Au minimum un changement du médicament de référence au médicament biosimilaire ;
- Une évaluation de l'immunogénicité ;
- Une ou des période(s) de wash-out suffisante(s) entre les traitements ;

- Une conception suffisamment puissante pour évaluer l'efficacité et la sécurité ;
- Une durée de suivi suffisante. (87)

Ainsi, la conception et la planification des études sur l'interchangeabilité sont des étapes primordiales pour l'obtention de résultats fiables permettant aux professionnels de santé et aux décideurs de guider leurs choix quant à la prise en charge des patients et aux politiques de santé à mener.

3.5. Recommandations sur la conduite à tenir

Les données dont nous disposons actuellement et l'expérience acquise en UE sont plutôt favorables à l'interchangeabilité d'un point de vue de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité mais aussi d'un point de vue économique et de santé publique. Cependant, en attendant d'avoir des résultats fiables issus d'études appropriées et une éventuelle prise de position des agences de santé, et notamment l'EMA, il convient de prendre des précautions. Ainsi, les recommandations concernant la conduite à tenir sur le changement d'un produit biologique par un biosimilaire peuvent être les suivantes :

- Une décision médicale : le changement de traitement doit être à l'initiative du médecin. (26) (87) Les raisons peuvent être médicales ou non.
- Basée sur des preuves : cette décision doit être justifiée par des données scientifiques fiables disponibles (incluant les données en vie réelle). Les données d'interchangeabilité pour une molécule biologique donnée ne doivent pas être utilisées pour prendre la décision d'un changement pour d'autres médicaments biologiques. (26) (78)
- Au cas par cas : même lorsque des données fiables sont disponibles, il est possible que pour un patient en particulier, le changement de traitement ne soit pas approprié. La situation de chaque patient est à prendre en compte (non exhaustif) : la pathologie, les caractéristiques et les comorbidités du patient, le type de médicament de référence, les caractéristiques du nouveau médicament (incidence et type d'évènements indésirables par exemple) et la capacité et la volonté du patient à s'adapter au changement (en particulier si le nouveau médicament requiert un nouveau système d'injection). (26) (87)

- Avec le consentement du patient : le changement de médicament doit se faire avec l'accord du patient. Pour cela, il est important que le médecin lui fournisse les informations nécessaires de manière correcte, complète et compréhensible, notamment sur les raisons du changement et les risques. (26) (90) (87)
- Et une surveillance accrue avec recueil de données : après le changement, une surveillance clinique et biologique appropriée et rigoureuse doit être mise en place pour détecter d'éventuels événements indésirables ou diminution d'efficacité. L'enregistrement des données de PV dans des registres nationaux (ou supranationaux) devrait permettre de possibles réévaluations de l'interchangeabilité avec l'expérience. (75) (51) (87)

En conclusion, la majorité des études s'accorde sur la nécessité d'obtenir plus de données fiables pour évaluer l'impact d'un changement de médicament biologique sur l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité. Des études doivent être réalisées sur les changements entre un médicament de référence et les biosimilaires mais également entre biosimilaires car ils sont de plus en plus nombreux sur le marché. Il faut qu'elles soient bien conçues méthodologiquement, suffisamment puissantes statistiquement, avec un effectif approprié et représentatif de la population et d'une durée de suivi suffisamment longue. De plus, les données en vie réelle sont de précieuses sources à recueillir et analyser. En attendant l'obtention de ce type de données, il est recommandé que la décision de changement soit une décision personnalisée prise par le médecin traitant en accord avec le patient.

4. Pharmacovigilance et traçabilité

4.1. Pharmacovigilance

La mise en place d'un système de PV est une exigence réglementaire défini par l'EMA comme étant « *la science et les activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.* » (95). Les activités de PV s'appliquent à tout médicament, biologique ou non, y compris les biosimilaires.

Elles ont pour finalité la sécurité du patient et la minimisation des risques via la surveillance des médicaments tout au long de leur commercialisation. La mise en place d'un système de PV est primordiale pour détecter rapidement tout changement important dans la sécurité et l'efficacité. Ainsi, les autorités européennes évaluent en permanence le rapport bénéfice/risque des médicaments et prennent des mesures nécessaires (ajout d'un EI ou d'une mise en garde particulière par exemple) pour préserver la santé publique. (21)

4.1.1. Spécificité des médicaments biologiques

Des défis spécifiques en PV sont à noter concernant les produits biologiques du fait de leur complexité. Le fait que les études cliniques requises pour l'obtention de l'AMM soient réalisées sur un nombre de patients limité et pas toujours suffisamment représentatif de la population réelle ainsi que la rareté de certaines maladies ne permet pas d'évaluer les conséquences rares de l'immunogénicité ou tout autre effet EI rare et potentiellement grave. De plus, tout changement dans le procédé de fabrication est susceptible d'avoir un impact clinique sur les patients. Un suivi spécifique est donc nécessaire pour surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament produit ainsi que pour mesurer les éventuelles conséquences cliniques liées à l'immunogénicité. (88)

Lorsqu'une décision d'interchangeabilité a été prise pour un patient, il est important que le système de surveillance mis en place soit approprié à la nature du traitement pour pouvoir surveiller et détecter la survenue éventuelle d'un EI et établir des liens de causalité. L'analyse des EI liés à un médicament biologique dépend de multiples facteurs et nécessite le recueil d'informations spécifiques. Le nom du produit et le numéro de lot d'un produit biologique devraient être enregistrés par le professionnel de la santé et communiqués au patient ; d'autant plus si différentes versions du même principe actif sont présents sur le marché et sont utilisés de manière interchangeable par le même patient. (88)

4.1.2. Plan de gestion des risques

Comme pour tout nouveau médicament qui obtient une AMM en UE, le titulaire de l'AMM d'un médicament biologique doit avoir un système de gestion des risques approprié et doit soumettre un PGR. Le PGR correspond à l'ensemble des activités de PV et d'interventions qui permet de mieux caractériser, quantifier et prévenir les risques d'un médicament, de compléter les données disponibles au moment de l'obtention de l'AMM et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Il donne des détails sur la mise en pratique de la gestion des risques par le titulaire de l'AMM. Le PGR comprend notamment les risques importants identifiés et potentiels, les mesures à prendre en compte pour prévenir ou minimiser la survenue de ces risques, les données manquantes importantes et l'évaluation de l'immunogénicité et des conséquences cliniques associées. (88)

Pour les biosimilaires, le PGR s'appuie sur les connaissances et l'expérience acquise de son médicament de référence. Si des incertitudes sur la gravité ou la fréquence des EI du biosimilaire sont identifiées lors de l'exercice de comparabilité avec la référence, les risques importants ou les informations manquantes doivent être inclus dans le PGR. La nécessité de mesures de PV ou de réduction des risques supplémentaires doit aussi être évaluée. Lorsque certaines mesures particulières doivent être prises pour gérer un risque spécifique d'un médicament biologique, par exemple des brochures éducatives ou des cartes d'alerte patient, les mêmes mesures doivent être envisagées pour le médicament biosimilaire. (21) (96)

4.1.3. Activités de pharmacovigilance de routine

Dans les activités de PV de routine on retrouve, entre autres, la gestion des notifications d'évènements indésirables, la détection des signaux et l'édition du rapport périodique actualisé de sécurité qui est exigé pour tout médicament. Il s'agit d'un rapport établi par le titulaire d'AMM pour les autorités réglementaires qui rassemble l'ensemble des EI rapportés après l'AMM et évalue la balance bénéfice/risque du médicament. Les autorités l'examinent dans le but de détecter

tout EI causé par le médicament. Les comités scientifiques de l'EMA sont en charge d'évaluer tout élément suspect et décider de la nécessité d'une action ou non. (21) (97) Les données résultant des notifications d'EI suspectés sont centralisées au niveau européen dans la base de données Eudravigilance pour permettre une coordination efficace de la sécurité.

4.1.4. Activités de pharmacovigilance additionnelles

Le PGR implique, lorsque nécessaire, des mesures complémentaires comme la mise en place d'études de sécurité post-autorisation (PASS), l'utilisation de registres de patients ou de données supplémentaires d'immunogénicité à long terme. (97) Une PASS est une étude en vie réelle permettant d'obtenir des informations supplémentaires sur la sécurité du médicament ou mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques après son approbation. Les PASS peuvent être des essais cliniques ou des études non interventionnelles, être imposés ou volontaires. Elles peuvent servir pour des décisions réglementaires telles que le retrait de l'AMM par exemple. Si une PASS est demandée pour un médicament de référence, elle sera aussi exigée pour le(s) biosimilaire(s). (97) (98)

4.1.5. Surveillance supplémentaire : le triangle noir

Depuis le 1^{er} janvier 2011, tous les médicaments biologiques approuvés figurent sur la liste des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire identifiée par l'apposition d'un triangle noir sur le RCP et la notice accompagnée de la mention « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ». Tous les médicaments commercialisés sont surveillés mais ceux avec le triangle noir le sont de manière plus approfondie, généralement dû au fait qu'il y a moins d'informations disponibles. Les données recueillies complètent les données récoltées durant les essais cliniques avant la commercialisation. Le but est d'encourager les professionnels de santé et les patients à déclarer toute suspicion d'EI figurant ou non sur le RCP ou la notice. Ce triangle ne signifie donc pas nécessairement que le médicament fait l'objet de préoccupations supplémentaires concernant sa sécurité. Il permet d'identifier et d'analyser plus rapidement les informations. (21) (99) Au cours des dix dernières années, aucune différence notable n'a été

identifiée en UE en termes de nature, de gravité ou de fréquence d'EI entre les biosimilaires et leurs médicaments de référence malgré une surveillance accrue des médicaments biologiques. Sur l'ensemble des médicaments approuvés en UE, aucun n'a été suspendu ou retiré du marché pour un défaut de sécurité ou d'efficacité, pour la plupart les raisons étaient commerciales et à l'initiative du laboratoire (voir 6.5. Description des biosimilaires présents sur les principaux marchés mondiaux). (21)

4.2. Traçabilité

4.2.1. Généralités

Une exigence clef en matière de PV des produits biologiques est la nécessité d'assurer une traçabilité continue des produits et des lots en utilisation clinique pour garantir la sécurité et l'efficacité. Cette traçabilité est d'autant plus importante en raison de la complexité et de la variabilité inhérentes au produit. De plus, dans le cas d'un changement dans le procédé de fabrication, le médicament conserve généralement le même nom ; il est donc important d'assurer la traçabilité des lots pour éventuellement établir un lien de causalité entre l'apparition d'un EI et le changement du procédé de fabrication.

Les informations concernant le nom du produit et le lot doivent être rapportées à tous les niveaux, de la libération par le fabricant à l'administration au patient, en passant par la prescription et la dispensation. (88) Le prescripteur doit donc bien noter sur l'ordonnance le nom commercial (et pas uniquement la DCI) du médicament. A l'officine, le nom commercial ainsi que le numéro de lot du produit délivré doivent être fournis au patient. En Australie, une fiche d'information éditée pour les pharmaciens en mai 2019 incite les pharmaciens à encourager les patients à conserver ou photographier leurs emballages de médicaments biologiques afin d'assurer la traçabilité de la marque et du numéro de lot. (68) Dans le cas où le médicament biologique est administré par une infirmière, celle-ci sera également impliquée dans la traçabilité. (100) Une étude sur la traçabilité des produits biologiques dans les notifications d'EI entre 2004 et 2010 a montré qu'en Europe, le

nom du biosimilaire était clairement identifié pour 90-96% d'entre eux mais que le nom du biosimilaire accompagné du numéro de lot étaient rarement reporté (4-6%). (101) Des améliorations sont donc à apporter pour permettre un bon suivi post-commercialisation.

En cas d'interchangeabilité, la traçabilité permet d'obtenir des données en vie réelle concernant l'alternance entre un médicament de référence et un ou plusieurs biosimilaire(s) (de manière unique ou répétée) ou entre plusieurs biosimilaires. Ces données ne sont pas requises en UE lors de l'octroi de l'AMM et sont ensuite importantes à avoir. Si un EI survient après un changement de traitement, il faut pouvoir avoir accès aux données sur les prescriptions et les dispensations qui ont été faites au patient ainsi que sur la fréquence du changement. Ainsi, en cas de notification de problème d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité le médicament pourra être correctement identifié. Les systèmes de PV doivent donc s'adapter pour faire face à ses spécificités. Aucun risque ne pourra être identifié si aucun outil ne permet son identification.

4.2.2. Terminologie

La traçabilité passe par l'adoption d'une terminologie adéquate des biosimilaires et constitue donc un point important à considérer. On peut citer trois défis concernant la terminologie des médicaments biologiques qui sont de faciliter :

- l'identification du médicament pour les professionnels de santé et les patients (est-ce un biosimilaire ?) ;
- la PV et
- le transfert des prescriptions au niveau mondial. (38)

L'utilisation de seulement la DCI comme c'est le cas pour les médicaments génériques n'est pas un système approprié pour identifier les biosimilaires. Une même DCI peut correspondre à des médicaments provenant de différents titulaires d'AMM et de différents procédés de fabrication et ne permet donc pas de différencier les biosimilaires entre eux. En effet, les EI ne sont pas

forcément dus à la substance active elle-même mais à des autres facteurs (caractéristiques du patient, présence de contaminants etc.). Par conséquent, l'évaluation de la causalité et des risques n'est pas possible avec seulement la DCI et aucun problème de sécurité ne pourra être identifié suite à un changement de biosimilaires. En revanche, l'identification des médicaments biologiques de référence pose moins de problème car ils sont identifiés un nom de marque qui leur est propre.

L'OMS a travaillé sur une manière distincte de la DCI pour qualifier les médicaments biologiques. Elle suggère l'utilisation d'un Biological Qualifier code (code BQ) composé de 4 consonnes aléatoires et de deux chiffres facultatifs, utilisés après le nom de marque ou la DCI. Le code BQ sera utilisé si la même séquence d'acides aminés (pour les protéines) et la même DCI sont conservées. Le but étant d'uniformiser le système d'identification des médicaments biologiques au niveau mondial pour éviter l'émergence d'un moyen d'identification différent dans chaque pays. Cependant, l'utilisation ou non de cette nomenclature est une décision propre à chaque autorité réglementaire nationale. Comme le montre le Tableau 10, la dénomination des biosimilaires n'est pas encore homogène dans le monde. (38) (100)

	Health Canada	Europe EMA	US FDA	WHO BQ proposal
Approach	<ul style="list-style-type: none"> • Unique brand name • Shared common name 	<ul style="list-style-type: none"> • Unique brand name • Shared common name 	<ul style="list-style-type: none"> • Unique brand name • Shared common name • Unique suffix 	<ul style="list-style-type: none"> • Unique brand name • Shared common name • Unique suffix
Biosimilars distinguished by	<ul style="list-style-type: none"> • Brand name • DIN 	<ul style="list-style-type: none"> • Brand name 	<ul style="list-style-type: none"> • Brand name • Suffix 	<ul style="list-style-type: none"> • Brand name • Suffix
Suffix	Under consideration	No	4 letters proposed by manufacturer	4 random consonants

Tableau 10 : Comparaison des différentes approches dans le monde pour la dénomination des biosimilaires (38)

4.2.3. Dossier pharmaceutique

Plusieurs moyens peuvent permettre d'assurer la traçabilité. En France par exemple, depuis 2007 le Dossier Pharmaceutique (DP) a été créé dans le but de recenser tous les médicaments délivrés pour un patient donné, qu'ils soient prescrits par un professionnel de santé habilité ou conseillés par le pharmacien. Le décret n° 2015-208 du 24 février 2015 prévoit que ces informations soient

conservées pendant 3 ans pour les médicaments biologiques. Le DP permet de sécuriser la prise en charge médicamenteuse en prévenant les risques d'interactions entre médicaments et réduisant le risque d'erreur médicamenteuse. Il favorise la coordination entre les professionnels de santé et améliore le lien ville-hôpital. Cependant, sa création est laissée au choix du patient qui peut la refuser et son accès n'est pas possible à tous les professionnels de santé. En effet, il est accessible « seulement » aux pharmaciens d'officine et aux pharmaciens et médecins des établissements de santé. Au 1^{er} mars 2019, 99,9% des pharmacies d'officine étaient connectées au DP contre seulement 17,3% pour les pharmacies à usage intérieur. Par ailleurs, les médecins de ville n'y ont pas accès ce qui ne favorise pas une prise en charge thérapeutique efficace pour les patients suivis en ville. (102)

Le DP tend à se diversifier et démontre un réel intérêt dans la prise en charge des patients prenant des médicaments biologiques et dans le suivi suite à un changement de médicament. L'apparition de critères sur le médicament biologique tels que la substance active, l'identification du fabricant et le numéro de lot, dans le dossier du patient favoriserait une prise de décision thérapeutique personnalisée et fournirait des données précises en termes de PV.

En conclusion, les médicaments biologiques font l'objet d'un suivi permanent une fois que l'AMM a été accordée comme pour tout médicament. Une surveillance supplémentaire peut être mise en place afin d'attirer l'attention sur l'importance de déclarer de façon systématique les EI potentiellement en lien avec le médicament. A cause du risque d'immunogénicité spécifique à chaque médicament biologique et à chaque procédé de fabrication, la traçabilité des produits et des lots de ce type de médicament est d'autant plus importante. Une harmonisation mondiale de la terminologie des biosimilaires permettrait d'identifier de manière plus efficace les problèmes d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité potentiels, notamment en cas d'interchangeabilité.

5. Communication et éducation

5.1. Besoin d'information et d'éducation des professionnels de santé

Malgré la démonstration d'une haute similarité avant la mise sur le marché et l'expérience acquise sur l'utilisation en vie réelle, des problèmes d'acceptation persistent sur les biosimilaires. (77) En mars 2019, l'OMS a mis en avant plusieurs éléments afin d'accroître l'utilisation des biosimilaires lors de la 17^{ème} conférence sur les médicaments biosimilaires. Outre les réglementations sur les prix, le remboursement et les politiques d'achat, la perception et l'acceptation des biosimilaires par les différentes parties prenantes sont essentielles pour la croissance du marché des biosimilaires. (52) Ainsi, l'OMS a souligné l'intérêt de communiquer des informations appropriées aux décideurs, aux professionnels de santé et aux patients. Elle a aussi montré l'importance de l'éducation par des résultats fondés sur des preuves dans le but de dissiper les mythes sur les biosimilaires et donner confiance en ces thérapies. (103) La perception et l'acceptation des biosimilaires sont des étapes primordiales pour l'acceptation de l'interchangeabilité.

5.1.1. Connaissances générales sur les biosimilaires

Plusieurs études soulignent qu'une partie des professionnels de santé ont une certaine réticence aux biosimilaires. Les préoccupations principales et le besoin d'information concernent l'efficacité, la sécurité, l'immunogénicité ainsi que l'interchangeabilité. (104)

En UE, des lacunes existent concernant les connaissances sur les biosimilaires. Dans une étude comprenant 222 rhumatologues, moins de la moitié (48%) avait correctement identifié la définition du biosimilaire selon l'EMA et 65% n'avaient pas de connaissance ou des connaissances limitées sur les procédés de fabrication. (105) Une étude sur les rhumatologues français (Figure 32) a montré le besoin d'information sur les biosimilaires. Plus de la moitié des professionnels affirmaient « ne pas connaître » ou « peu connaître » les biosimilaires et plus de 40% déclaraient n'être pas suffisamment informés sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité des

biosimilaires se traduisant par un manque de confiance dans la prescription (Figure 33). (106)
 Une autre étude en Italie sur les professionnels hospitaliers avait déterminé que seulement 23% des répondants avaient de complètes ou bonnes connaissances des principes scientifiques des biosimilaires. (104)

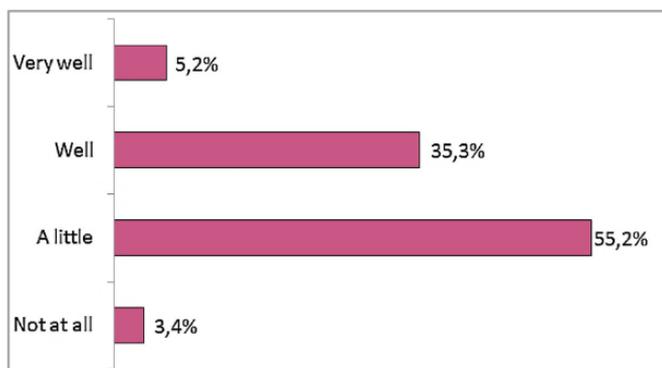


Figure 32 : Réponses de rhumatologues français à la question "Dans l'ensemble, connaissez-vous bien les médicaments biosimilaires ?"
 (N = 116) (106)

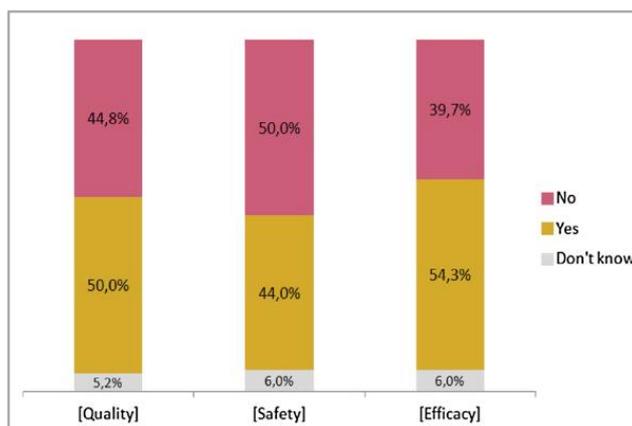


Figure 33 : Réponses de rhumatologue français à la question «Avez-vous l'impression d'être suffisamment informé pour prescrire des biosimilaires ? » (Aspects sur la qualité, sur la sécurité et sur l'efficacité évalués séparément) (n = 116) (106)

5.1.2. Connaissances sur les conséquences de l'utilisation des biosimilaires

Une étude réalisée au Royaume-Uni montre que la plupart des professionnels de santé interrogés ont conscience des économies des coûts liées à l'utilisation des biosimilaires (environ 75% considèrent que c'est un facteur « très » voire « extrêmement » important). Cependant, plus de la moitié des répondants n'accordent pas beaucoup d'importance à d'autres facteurs comme le fait que les biosimilaires encouragent l'innovation, stimulent la concurrence ou constituent une alternative en cas de pénurie de médicaments. (Figure 34) On constate donc un manque

d'information et/ou de manque de prise de conscience des bénéfices de la prescription des biosimilaires. Comme on l'a vu précédemment, l'ensemble de ces facteurs participent à l'augmentation de l'accessibilité des patients aux médicaments biologiques et sont donc primordiaux à considérer. (107)

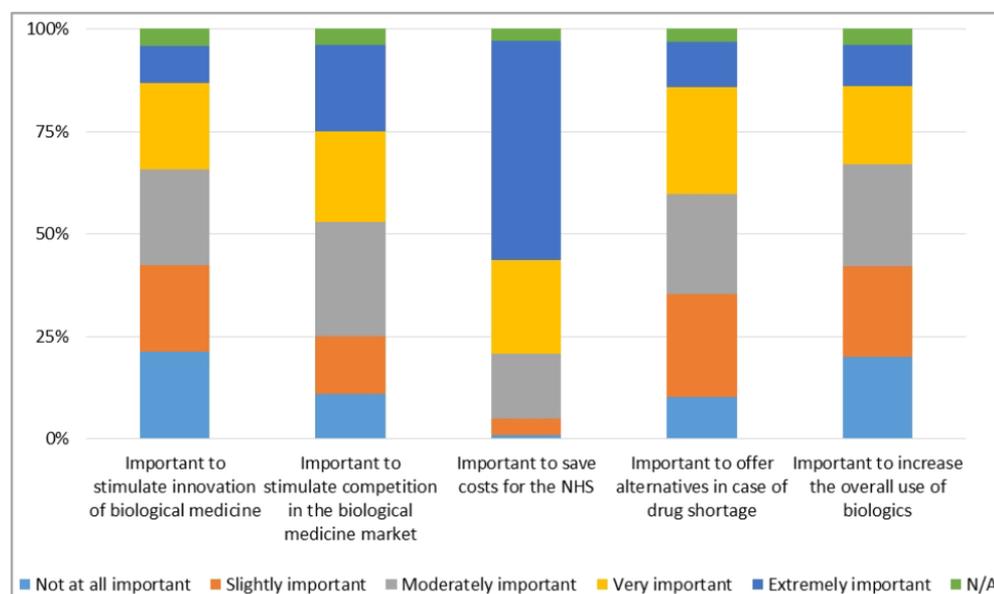


Figure 34 : Réponses de professionnels de santé du Royaume-Uni à la question « Quelle importance accordez-vous à ces différents facteurs quand vous prescrivez un biosimilaire ? » (107)

5.1.3. Perception sur l'utilisation des biosimilaires et l'interchangeabilité

En Italie, 51% des professionnels hospitaliers interrogés prescrivaient des biosimilaires uniquement à des patients naïfs et seulement 25% aux patients naïfs de traitement et/ou aux patients ayant déjà été exposé au médicament de référence. (104) En France, une étude a montré que 89% des rhumatologues interrogés pouvaient envisager d'initier un traitement avec un biosimilaire chez les patients naïfs. Mais seulement un quart envisageait de prescrire un biosimilaire aux patients répondant bien à un traitement avec le médicament de référence. Concernant la substitution par le pharmacien, 81% d'entre eux avaient un avis négatif. (106) Dans une étude en 2015, 40% des gastroentérologues interrogés étaient contre le passage à un biosimilaire dans le cas des patients en rémission soutenue (Figure 35). On remarque que ce taux a diminué en l'espace de deux ans, sûrement grâce à la publication de données cliniques. En revanche, la position concernant la substitution automatique au niveau de la pharmacie reste

similaire. (Figure 35) (108) De plus, plusieurs études ont révélé que les pharmaciens sont majoritairement d'avis pour que la décision de changer de médicament incombe aux médecins ou aux médecins et pharmaciens conjointement. Ils ne sont donc pas favorables à la substitution sans avis médical. (104)

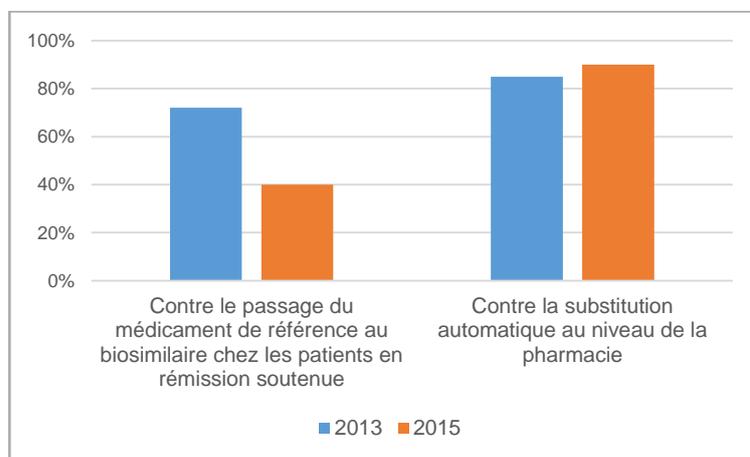


Figure 35 : Position de gastroentérologues européens sur la permutation et la substitution automatique en UE (n= 118) (108)

5.1.4. Disparités entre professions et spécialités médicales

Dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire, l'ensemble des professions de santé doit être formé. Une étude irlandaise a montré que sur les 253 médecins généralistes interrogés, seulement 40% d'entre eux avaient une compréhension basique ou complète des biosimilaires. On remarque que ce pourcentage est bien inférieur aux autres professions de santé de l'étude (85% pour les médecins spécialistes et 76% pour les pharmaciens) (Figure 36). Les médecins généralistes ne sont pas directement impliqués dans la prescription des médicaments biologiques. Cependant ils peuvent être impliqués dans le traitement des patients les recevant. Il est donc important qu'ils connaissent les biosimilaires afin d'assurer une prise en charge optimale et pour que les mêmes informations sur les biosimilaires soient communiquées aux patients. C'est indispensable pour éviter les confusions et ne pas générer de la méfiance des patients envers les biosimilaires. (109)

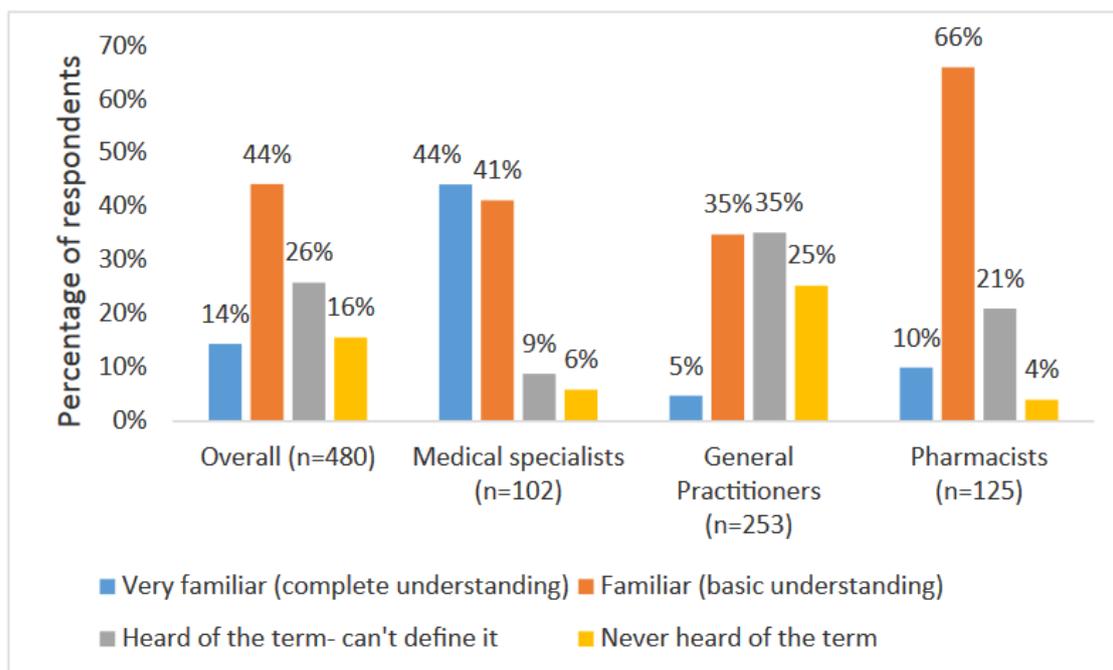


Figure 36 : Evaluation de la familiarité avec le terme « biosimilaire » dans différentes professions de santé. Réponse à la question « Quel item correspond le mieux à votre familiarité du terme « biosimilaire » ? (109)

De plus, l'étude de Chapman et al. met en avant des disparités entre les spécialités médicales concernant les inquiétudes sur l'utilisation des biosimilaires chez un patient naïf ou dans le cas d'une permutation. Globalement, il y a une plus grande confiance en gastroentérologie où plus de 90% des répondants n'ont pas ou peu d'inquiétudes concernant chacun des quatre critères (Figure 37). (107) Concernant la permutation d'un médicament biologique à un biosimilaire, c'est en rhumatologie qu'on remarque le plus de craintes (plus de la moitié des répondants). La diabétologie est la spécialité où il y a le plus de professionnels de santé pour qui les préoccupations les empêchent de prescrire un biosimilaire en initiation de traitement ou de permuter (entre ~10 et 17%). En résumé, on peut voir que la plupart des professionnels de santé ont moins de craintes à prescrire un biosimilaire chez un patient naïf mais que les inquiétudes se portent plutôt sur le changement de traitement, dans des degrés divers selon les spécialités. Ces disparités peuvent s'expliquer par l'expérience personnelle avec des produits biologiques et des recommandations différentes faites dans les disciplines. (107)

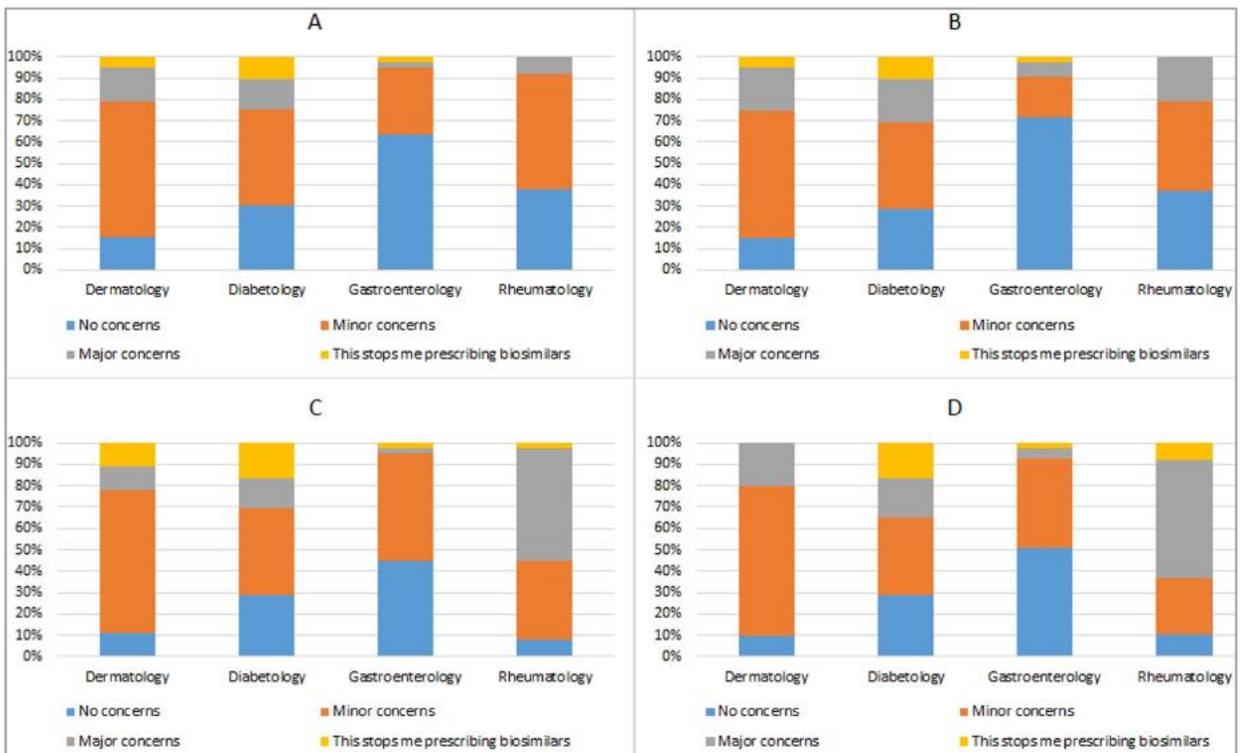


Figure 37 : Evaluation des inquiétudes sur les biosimilaires dans diverses spécialités médicales. Réponses à la question « Etes-vous inquiets concernant la sécurité et l'efficacité lorsque vous envisagez d'initier un traitement avec un biosimilaire ou de permuter un patient par un biosimilaire ? ». (A) Patients naïfs : préoccupations sur la sécurité. (B) Patients naïfs : préoccupations sur l'efficacité. (C) Permutation : préoccupations sur la sécurité. (D) Permutation : préoccupations sur l'efficacité (107)

5.2. Notions à aborder avec les patients

5.2.1. Communication entre professionnels de santé et patients

La communication entre les professionnels de santé et les patients joue un rôle clef dans la réussite du changement de traitement. Les professionnels doivent avoir un comportement adapté pour permettre la réussite de la permutation de traitement. Ils doivent (liste non exhaustive) :

- S'assurer que l'ensemble de l'équipe médicale impliquée soit bien formé (pour éviter de créer des confusions dans l'esprit des patients) ;
- Informer les patients de manière adaptée ;
- Utiliser des supports de communication appropriés ;
- Répondre aux questions et aux inquiétudes ;
- Mettre en avant les avantages du passage au biosimilaire (économiques par exemple) ;
- Etre à l'écoute et disponible et rassurer. (110)

Il est primordial que les professionnels de santé prennent le temps d'expliquer aux patients ce que sont les biosimilaires, qu'il y a des exigences très strictes concernant leur approbation, que la réalisation d'essais cliniques en amont de leur commercialisation a démontré la même efficacité et sécurité que le médicament de référence et un suivi post-commercialisation supplémentaire.

Il convient de rassurer le patient en expliquant qu'il s'agit de la même molécule que le médicament qu'il prenait précédemment, qu'il aura exactement la même dose avec le même schéma d'administration. En cas de problème ou si le patient le désire, il faut l'informer qu'il pourra revenir au médicament initial. Le professionnel de santé doit également « dédramatiser » le triangle noir qui est apposé sur les médicaments biologiques et expliquer qu'il est seulement là pour continuer de récolter des données une fois le médicament sur le marché.

Si les patients ont des questions sur les médicaments biosimilaires, en plus des éventuels documents que le professionnel de santé lui aura transmis, ils peuvent consulter le site internet de l'EMA. Le site héberge également les résumés du Rapport Européens Public d'Evaluation de tous les médicaments biosimilaires, accessibles au grand public. Ces résumés expliquent la raison pour laquelle le médicament est autorisé dans l'UE. (21) Les professionnels de santé peuvent également proposer une rencontre avec des patients qui ont accepté de passer aux biosimilaires pour permettre d'avoir un retour d'autres patients. Quand le patient a toutes les informations nécessaires, il est important de lui laisser un temps de réflexion pour qu'il puisse choisir d'accepter ou non de changer son traitement pour un biosimilaire. (110)

Une fois la décision de changer de médicament biologique prise, un suivi régulier doit être mis en place par l'équipe soignante. Enfin, il faut lutter contre l'effet nocebo, c'est-à-dire le fait que des pensées négatives liées au passage au biosimilaire induisent ou aggravent des symptômes. Le simple fait de s'attendre à un effet secondaire négatif peut favoriser sa survenue. A travers leurs inquiétudes, les patients peuvent parfois se concentrer sur des symptômes qu'ils n'avaient pas remarqué avant ou alors interpréter la progression normale de la maladie comme un effet secondaire au nouveau traitement, pouvant conduire à la non-observance. Pour pallier cela, il est

important que le professionnel en ait conscience pour rassurer le patient, adapter les informations pour ne donner que les détails pertinents et lui décrire l'évolution de sa maladie. La lutte contre l'effet nocebo n'est pas seulement importante pour la santé du patient. Elle l'est également pour les systèmes de santé. Il peut en effet entraîner des surcoûts liés à des consultations médicales plus fréquentes, un schéma thérapeutique plus compliqué, le retour vers un traitement antérieur plus coûteux et est à risque d'une perte du bénéfice économique induit par les biosimilaires. (111)

5.2.2. Aspects spécifiques des produits biologiques

La complexité liée aux produits biologiques, sur les plans scientifique, technique et médical nécessite une adaptation afin de transmettre des informations compréhensibles au grand public et aux patients. Les termes et les concepts comme par exemple les procédés de fabrication avec l'utilisation de l'ADN recombinant nécessitent des explications claires et adaptées afin de ne pas créer de méfiance d'une certaine partie population qui pourrait percevoir cela comme des méthodes non naturelles et interférant négativement avec la nature et le corps humain. Pour une meilleure compréhension il convient d'être transparent en prenant le temps de transmettre aux patients toutes les informations sur les médicaments biologiques : le procédé de fabrication, la variabilité, la substance active et son mode d'action, les excipients et les résidus éventuels. Dans le cas de la prise d'un biosimilaire ou d'une permutation, les informations relatives à la comparabilité, l'efficacité, la sécurité et l'interchangeabilité doivent être renseignées. (88)

5.2.3. Risques spécifiques des produits biologiques

Les risques spécifiques des médicaments biologiques doivent être abordés avec les patients. L'immunogénicité est une source d'inquiétude qu'il faut expliquer, notamment en cas d'interchangeabilité de médicament ou de risque d'immunogénicité croisée. Il faut informer sur le fait que des EI peuvent apparaître même si le produit était jusqu'alors bien toléré, par exemple à cause d'une variabilité de fabrication ou d'une apparition retardée. (88)

5.2.4. Surveillance et gestion des risques

La communication doit aborder les mécanismes en place pour la surveillance de la sécurité et la gestion des risques. Le résumé du PGR peut être utilisé comme support. Le professionnel de santé doit expliquer aux patients la responsabilité qu'ils ont concernant le signalement des EI et comment ils doivent les reporter. (110) Il faut mettre l'accent sur l'importance de signaler tout EI suspect, même en cas d'apparition après une utilisation prolongée du produit ou lorsque l'EI est déjà connue. Pour une gestion efficace des risques, il faut sensibiliser le patient sur l'importance de la traçabilité. (88)

Pour que toutes ces informations puissent être transmises aux patients, il est évidemment indispensables qu'elles soient connues et claires pour les professionnels de santé, même non spécialistes car ils pourront être amenés à aborder le sujet avec des patients.

5.3. Exemples de documents d'information disponibles

5.3.1. Autorités réglementaires et de santé

Les autorités réglementaires et de santé ont un grand rôle à jouer dans la communication auprès des professionnels de santé et du grand public. En raison de leur position, elles ont la capacité de toucher une majorité de personnes et peuvent ainsi diffuser largement des informations.

En collaboration avec la CE, un groupe projet sur les médicaments biosimilaires a permis l'élaboration d'un document consensuel d'information en 2013, intitulé « *Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires* » (52). Ce groupe projet était composé des Etats membres, des pays de l'Espace Economique Européen et d'autres parties importantes intéressées. L'EMA a également participé à la rédaction de ce document dont l'objectif est d'informer correctement les différents acteurs sur les médicaments biosimilaires. Il traite de généralités concernant les produits biologiques, des aspects réglementaires des médicaments biologiques dont les biosimilaires et des aspects économiques. Une partie s'adresse aux patients, aux médecins et aux payeurs afin de

répondre plus spécifiquement aux questions qu'ils peuvent se poser. Même si ce document ne traite pas des questions liées à l'interchangeabilité, il permet une meilleure compréhension des biosimilaires et ainsi de diminuer la défiance envers ces médicaments. Des professionnels de santé et des patients informés auront moins de préjugés et d'appréhension et seront moins réticents à un éventuel changement de traitement.

En 2016, un autre document consensuel d'information, cette fois à destination des patients a été publié « *Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires : informations pour les patients.* » (112). Il a été élaboré par des patients conjointement avec la CE, des représentants de l'EMA et d'autres parties prenantes. Ce document se présente sous forme de questions/réponses que pourraient se poser les patients, le but étant de fournir des informations sur les médicaments biosimilaires. Il propose également des références supplémentaires pour en savoir plus. Contrairement au document cité précédemment, celui-ci évoque un passage d'un médicament biologique de référence à un médicament biosimilaire mais sans pour autant rentrer dans les détails. Toutefois, il précise qu'une telle décision doit être prise après discussion avec un médecin.

Puis en 2017, un guide d'information destiné aux professionnels de santé a été élaboré par l'EMA avec l'aide de la CE et d'experts scientifiques des Etats membres de l'UE « *Les médicaments biosimilaires dans l'UE : Guide d'information destiné aux professionnels de la santé.* » (21). Le but principal est de leur fournir des informations fiables sur les biosimilaires, ce qui est capital comme ces professionnels sont en première ligne pour le traitement des patients. Ce guide procure des informations de référence sur plusieurs aspects des biosimilaires : le développement, l'approbation, la sécurité et la communication avec le patient entre autres. Il évoque plus en détail la problématique de l'interchangeabilité en donnant des définitions et en rappelant les responsabilités de l'EMA et des Etats membres à ce sujet. Pour l'élaboration de ce guide, les organisations de professionnels des soins de santé de l'UE ont été interrogées afin de bien cerner leurs besoins en matière d'information et leur avis a été sollicité.

Enfin, l'EMA et la CE ont mis en place une vidéo animée à destination des patients. Elle permet d'expliquer les éléments clefs sur les biosimilaire et comment l'agence européenne travaille pour assurer une sécurité et une efficacité identiques au médicament de référence. A noter que l'EMA a dédié une page à l'amélioration de la compréhension des biosimilaires en UE sur son site internet (113). Cette page regroupe les documents mis à disposition par l'agence et la CE : la vidéo, le guide pour les professionnels de santé et le document pour les patients. Tous ces documents sont disponibles dans plusieurs langues permettant ainsi à une information non biaisée à cause de la langue. Par exemple, le guide pour les professionnels de santé est disponible en 8 langues couvrant ainsi 75% de la population en UE.

Pour le côté strictement économique, la CE a demandé à une entreprise privée, IQVIA (anciennement IMS Health), d'élaborer un rapport permettant de suivre l'impact des biosimilaires sur le marché européen « *The Impact of Biosimilar Competition in Europe* » (73). Ce rapport annuel comprend un ensemble d'indicateurs de performance pour suivre le marché des biosimilaires en se basant sur les données d'une année complète (l'année n-1). Il permet ainsi de décrire le paysage économique suite à l'arrivée des biosimilaires en UE concernant les prix, les volumes de vente et les parts de marché des médicaments biologiques et biosimilaires. Ce document est accessible par tous sur le site internet de la CE. Il a un intérêt particulier pour les industriels et permet de sensibiliser les professionnels de santé à l'impact économique et à la réduction des coûts engendrée suite à l'utilisation des biosimilaires. De plus, l'imprégnation des biosimilaires sur le marché peut les rassurer quant à leur utilisation.

Aux EU, les médicaments biosimilaires sont relativement nouveaux sur le marché. En 2017, la FDA a décidé de diffuser une campagne d'éducation et de sensibilisation des biosimilaires et de mettre à jour son site internet pour y incorporer de nouvelles informations (114). L'objectif de la FDA est de permettre aux professionnels de santé, patients et payeurs d'avoir une meilleure

compréhension des biosimilaires. Le site internet contient beaucoup de supports différents : des vidéos, des fiches descriptives, des conférences, des cours de formation continue pour les professionnels de santé, etc. Une rubrique est consacrée plus spécifiquement aux industriels.

De plus, en 2018 l'administration a mis en place un forum destiné aux pharmaciens afin qu'ils formulent leurs interrogations concernant les biosimilaires. La même année, elle a édité un « Plan d'action des biosimilaires » axé sur quatre éléments dont le développement d'une communication efficace pour améliorer la compréhension des biosimilaires (115). La FDA élabore des documents pédagogiques innovants et adaptés au public. Elle utilise des moyens de communication actuels comme les réseaux sociaux.

Par conséquent, on peut voir une réelle implication des autorités réglementaires et de santé pour améliorer la compréhension des biosimilaires. Bénéficier d'informations scientifiques et réglementaires fiables est essentiel pour pouvoir utiliser correctement les biosimilaires et décider d'un changement de traitement en toute sécurité.

5.3.2. Associations des professions médicales

Les représentants des différentes professions de santé à l'échelle nationale ou européenne jouent un rôle important pour aider les professionnels à accompagner au mieux les patients lors d'un changement de médicaments biologiques. Ils permettent le développement de contenu adapté à chacune des professions de santé en ciblant plus spécifiquement leurs attentes et leurs besoins. En voici quelques exemples :

L'European Specialist Nurses Organisations (ESNO) a publié en 2018 une guideline intitulée « *Switch Management between Similar Biological Medicines : a communication and information guide for nurses* » (110). L'ESNO est une organisation à but non lucratif enregistrée au registre de transparence de la CE qui représente les infirmiers spécialisés en UE. Cette guideline est conçue pour fournir des informations sur la gestion d'un changement de médicament biologique

et notamment la communication avec les patients pour une bonne prise en charge de leurs préoccupations. Ce document pédagogique est à l'intention du personnel infirmier mais on peut imaginer que certaines des informations peuvent être extrapolées à d'autres professionnels de santé comme les médecins ou les pharmaciens. Il donne également des outils pour améliorer la collaboration entre les différents métiers de santé, la prise en charge d'une permutation de traitement faisant l'objet d'un travail pluridisciplinaire.

L'association néerlandaise des pharmaciens hospitaliers (NVZA, Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers) a publié en 2017 un « *Guide pratique pour une introduction réussie des biosimilaires à l'hôpital* » (116). Ce guide s'adresse aux pharmaciens hospitaliers pour faciliter l'introduction et l'utilisation des médicaments biosimilaires à l'hôpital. Il fournit des informations théoriques et pratiques fiables et possède une section sur le changement de médicament biologique. Ce guide n'est actuellement disponible qu'en néerlandais.

5.3.3. Laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques ont également un rôle important dans l'information sur les médicaments biologiques et les biosimilaires. Ils émettent des documents à destination des professionnels de santé et des patients dans le cadre du PGR comme par exemple des calendriers de perfusion ou des cartes de signalement. Les industries pharmaceutiques peuvent également communiquer via des brochures ou via leur site internet sur des généralités concernant les médicaments biologiques ou biosimilaires. Par exemple, les laboratoires Pfizer diffusent un document intitulé « *Les biosimilaires en 10 questions* » sur leur site internet (9) accessible au grand public. Les laboratoires Sandoz ont également une rubrique sur les biosimilaires sur leur site internet (117) ainsi que des brochures réalisées en partenariat avec des associations de patients. (118)

Par conséquent, les différents résultats des enquêtes nous montrent que les professionnels de santé manquent de confiance envers les biosimilaires et l'interchangeabilité. Il y a un réel besoin d'information et d'éducation à apporter, que ce soit sur les principes réglementaires, scientifiques ou les conséquences de l'utilisation des biosimilaires sur les systèmes de santé et la population. Il est donc nécessaire de renforcer les communications autour de ces thèmes. Du côté des patients, des informations claires et adaptées doivent leur être transmises. La connaissance des aspects et des risques spécifiques des produits biologiques est importante pour éviter toute défiance à l'égard de ce type de produit et notamment l'effet nocebo. L'éventualité d'un changement de traitement pour un biosimilaire doit être expliquée au patient et s'il a lieu, un accompagnement par les professionnels de santé doit être mis en place. Ainsi, l'information et la communication à tous les niveaux jouent un rôle primordial pour accroître la confiance des patients et des professionnels de santé. Les autorités réglementaires, les associations des professions de santé et les laboratoires pharmaceutiques par exemple, publient des documents permettant d'aider professionnels et patient dans ce sens.

Conclusion

En conclusion, les médicaments biologiques sont des produits complexes avec une certaine variabilité traitant des maladies graves et/ou invalidantes. Leurs caractéristiques ne permettent pas la fabrication de copies identiques mais hautement similaires, appelés « biosimilaires » et qui possèdent leur propre réglementation. Du côté des industriels, leur développement est intéressant car le marché est en pleine croissance avec l'expiration récente ou très prochaine des brevets de molécules phares sur les marchés européens et américains et une volonté des payeurs à accroître leur utilisation. L'arrivée des biosimilaires sur le marché permet de stimuler la concurrence et de réduire les prix des médicaments biologiques les rendant ainsi très attractifs d'un point de vue économique. In fine, ils conduisent à l'augmentation de l'accessibilité des molécules innovantes, à un renforcement de la sécurité d'approvisionnement, à une plus grande autonomie de prescription des médecins et à l'amélioration de l'organisation des soins et la prise en charge des thérapies innovantes via un investissement des économies générées.

De plus, si l'initiation d'un traitement par un biosimilaire chez un patient naïf de traitement ne pose généralement pas de problème aux prescripteurs, l'interchangeabilité d'un médicament de référence à un biosimilaire suscite plus d'inquiétudes à cause du risque d'immunogénicité. Cependant, la majorité des études cliniques n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité chez les patients qui permutaient. Au fur et à mesure de l'expérience clinique acquise et de la sortie de nouvelles données, les professionnels de santé sont moins réticents à l'interchangeabilité malgré des disparités entre les spécialités médicales. La réalisation d'études plus larges avec une méthodologie adaptée permettra de fournir des preuves fiables et renforcer leur confiance. Dans ce contexte, une attention particulière est accordée à la pharmacovigilance et à la traçabilité des médicaments pour assurer la sécurité et pouvoir réévaluer la balance bénéfices/risques si nécessaire.

Enfin, certaines professions de santé ne sont pas suffisamment formées sur les biosimilaires et l'interchangeabilité alors que cela semble primordial dans le cadre d'un travail multidisciplinaire. En effet, l'adhésion, la compréhension et la confiance des patients passent par les informations transmises par l'ensemble de l'équipe soignante. Cette communication est très importante afin de ne pas recréer la méfiance comme avec les médicaments génériques.

Par conséquent, les biosimilaires et l'interchangeabilité des médicaments biologiques bénéficient aux industriels, aux payeurs, aux professionnels de santé et surtout aux patients. Ils constituent une option thérapeutique sûre et efficace tout en permettant aux systèmes de santé de faire face aux contraintes budgétaires.

Par la suite, une harmonisation européenne sur l'interchangeabilité serait bénéfique à travers, par exemple, une prise de position de l'agence européenne des médicaments. Une harmonisation mondiale des données de pharmacovigilance et de la terminologie des biosimilaires pour la traçabilité renforcerait la gestion de la sécurité des médicaments biologiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 6/06/19

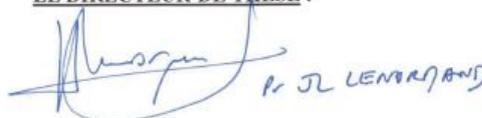
LE DOYEN



Michel SEVE

Président
et par délégation
de
La Doyen de Pharmacia
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

Bibliographie

1. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 311 du 28 novembre 2001, p. 67.
2. Règlement n°2309/1993 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. JO L 214 du 24 août 1993. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993R2309&from=FR>
3. EMA, CHMP. Guideline on similar biological medicinal products. [Internet]. 23 octobre 2014 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
4. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO L 136 du 30 avril 2004. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>
5. Marchand A. Opthérapie : émergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940) [Thèse de doctorat]. Paris, France : Ecole doctorale Abbé Grégoire; 2014.
6. Bazin H. Histoire des vaccinations. John Libbey Eurotext, 2008. 474 p.
7. Médicament et santé publique. ADSP. 1999; (27):22, 23, 24.
8. Fédération Française des diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
9. Pfizer. " Les biosimilaires en 10 questions " [Internet]. [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: https://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/les_biosimilaires_en_10_questions.pdf
10. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. [Internet]. 2014 [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
11. Berthier AL. La FDA autorise le biosimilaire Omnitrope® de Sandoz [Internet]. 2006 [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_949.html
12. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. Nat Biotechnol. 2018;36(12):1136 à 1145.
13. OMS. Le système ATC-DDD Intérêt en Pharmacovigilance. [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf
14. ANSM. Les médicaments biosimilaires. [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
15. EMA. Public statement lisduna withdrawal marketing authorisation european union. [Internet]. Novembre 2018 [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-lisduna-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

16. Paubel P. Actualités sur les biosimilaires. [Internet]. 12 janvier 2017 [cité le 8 déc 2018]. Disponible sur : https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/2.%20Biosimilaires-Aspects%20r%C3%A9glementaires%20et%20%C3%A9conomiques_AP-HP_AGEPS.pdf .
17. Piedade D. Biosimilar medicines: a cost-effective move towards patient access. [Internet]. 2018 [cité le 14 avr 2019]. Disponible sur : http://www.boussiasconferences.gr/files/_boussias_conferences_content/presentations/biosimilars_conference/2018/diogo_piedade_biosimilars_18.pdf.
18. ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. [Internet]. 2016. 28 p. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/>
19. ANSM. Médicaments biosimilaires - Point d'information. [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>
20. Roche. "L'essentiel sur les anticorps thérapeutiques". [Internet]. 2015 [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: https://issuu.com/groupeimt/docs/collection_mabimprove_livret_2
21. EMA, CE. Les médicaments biosimilaires dans l'UE Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. [Internet]. 2017 [cité 24 jan 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf
22. Abraham A-L. De la structure primaire à la structure quaternaire. [Internet]. ResearchGate. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/De-la-structure-primaire-a-la-structure-quaternaire-des-proteines-Dapres_fig2_43642467
23. Housset C. Raisonnier A. Biologie Moléculaire. [Internet]. Novembre 2009 [cité 21 févr 2019]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/BMbioch/bmbioch.pdf>
24. Sève M. Les protéines recombinantes. Grenoble. 2015.
25. Sève M. Les modifications post-traductionnelles. Grenoble. 2011 2012.
26. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*. févr 2018;32(1):27-52.
27. ARS Santé. « Les médicaments biosimilaires ... à vos marques, prêts, prescrivez ! ». [Internet]. Janvier 2018 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-04/23032018_Synth%C3%A8se%20s%C3%A9minaire%20biosimilaires_1.pdf#page=31&zoom=auto,-22,742
28. Sève PM. Les protéines recombinantes : historiques, perspectives, contrôle et réglementation. Grenoble. 2014 2015.
29. Levacher E, Gatefin B, Grugier J. Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques. 1 avr 2011 [cité 4 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248>
30. EMA. ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. 1999;17.

31. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1053-8.
32. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes.* [Internet]. Brill; 2009 [cité 1 mars 2019]. p. 1041-54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
33. EMA, CHMP. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. [Internet]. Juillet 2017 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf
34. Prugnaud J-L. Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. *Ann Pharm Fr.* août 2008;66(4):206-11.
35. Galais P. *Marketing Authorization of the Biosimilars.* Strasbourg. 2017 2018.
36. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* févr 2013;72(2):165-78.
37. Biggioggero M, Danova M, Genovese U, Locatelli F, Meroni PL, Pane F, et al. The challenging definition of naïve patient for biological drug use. *Autoimmun Rev.* juin 2015;14(6):543-6.
38. Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M. Biosimilars: State of Clinical and Regulatory Science. *J Pharm Pharm Sci.* 12 sept 2017;20(1):332.
39. Béné MC, André C, Lebranchu Y, Chevaller A, Hoarau C, Garraud O. Notion d'antigène et d'immunorécepteurs. [Internet]. [cité le 25 mars 2019] Disponible sur : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-3.-antigenes-et-immunorecepteurs.pdf
40. Europe : les brevets contre l'accès aux médicaments. *Prescrire.* Mai 2009;29(307):375.
41. OMC. Les brevets pharmaceutiques et l'Accord sur les ADPIC. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur : https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm
42. LEEM. Le brevet et la marque, deux précieux sésames. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
43. European Patent Office. FAQ - Japon. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: https://www.epo.org/searching-for-patents/helpful-resources/asian/japan/faq_fr.html#faq-453
44. Schakowsky JD. Text - H.R.6577 - 115th Congress (2017-2018): PRICED Act. [Internet]. 2018 [cité 6 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/6577/text>
45. 42 USC 262: Regulation of biological products. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur : [http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:42%20section:262%20edition:prelim\)](http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:42%20section:262%20edition:prelim))
46. EMA. Biosimilar Medicinal Products Working Party. [Internet]. 2018 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/biosimilar-medicinal-products-working-party>
47. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW. Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics. [Internet]. 4 mars 2009 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>

48. GaBI Online. Biosimilars approved in Japan. [Internet]. 2018 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Japan>
49. Arato T. Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges: Japanese regulation of biosimilar products. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2016;82(1):30-40.
50. Bhatt V. Current Market and Regulatory Landscape of Biosimilars. *Am J Manag Care*. 2018;24(21):S451-S456.
51. Sarpatwari A, Barenie R, Curfman G, Darrow JJ, Kesselheim AS. The US Biosimilar Market: Stunted Growth and Possible Reforms. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2019;105(1):92-100.
52. CE. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. 2013.
53. Garcia R, Araujo DV. The Regulation of Biosimilars in Latin America. *Curr Rheumatol Rep*. [Internet]. Mars 2016 [cité 28 févr 2019];18(3). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-016-0564-1>
54. Evaluate Pharma. World Preview 2018, Outlook to 2024, 11th Edition, Juin 2018. [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP2018.pdf>
55. Jhamb K. Biosimilars: Global Markets. BCC Research. [Internet]. Avril 2018. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biosimilars-global-markets-report.html>
56. Evaluate Pharma. World Preview 2018 : Embracing the Patent Cliff, 5th Edition. [Internet]. Juin 2012 [cité 5 avr 2019]. Disponible sur : http://info.evaluatepharma.com/rs/evaluatepharmaltd/images/EvaluatePharma_World_Preview_2018.pdf
57. Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoens S. The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. *Front Pharmacol*. [Internet]. Juin 2017 [cité 13 mars 2019];8. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00314/full>
58. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado J. Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals*. 12 déc 2012;5(12):1393-408.
59. GaBI Online. Biosimilars approved in Europe. [Internet]. 2018 [cité 4 févr 2019]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
60. NHS Scotland, SMC. Biosimilar medicines. [Internet]. Mai 2015 [cité 28 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2836/biosimilar-medicines.pdf>
61. GaBI Online. Automatic pharmacist substitution of biosimilars in Germany. [Internet]. Mai 2019 [cité 29 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/Automatic-pharmacist-substitution-of-biosimilars-in-Germany>
62. Larkin H, Macdonald J, Lumsden R. Pharmacy-mediated substitution of biosimilars – a global survey benchmarking country substitution policies. *GaBI Journal*. 2017;6(4):157-64 Disponible sur : <http://gabi-journal.net/pharmacy-mediated-substitution-of-biosimilars-a-global-survey-benchmarking-country-substitution-policies.html>
63. Biosimilar medicines. Memo Positioning statements on Physician-led switching for biosimilar medicines [Internet]. Avril 2019 [cité 28 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>

64. Franklin J. Biosimilar and Interchangeable Products: The U.S. FDA Perspective. :21.
65. FDA. Prescribing Interchangeable Products.
66. The PHS Act. Sect. 351 (i)(3).
67. The PHS Act. Sect. 351(k)(4).
68. GBMA Education. Biosimilar medicines Information for pharmacists. [Internet]. Mai 2019 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur : https://s3.ap-southeast-2.amazonaws.com/data.biosimilarhub.com.au/pdf/0419_GBMA_Education_Pharmacist_Factsheet.pdf
69. Australian Government. Who chooses whether the biosimilar medicine or the reference biological medicine is used?. [Internet]. Février 2019 [cité 29 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-hp-who-chooses-whether-biosimilar-medicine-or-reference-biological-medicine-is-used>
70. Singh SC, Bagnato KM. The Economic Implications of Biosimilars. 2015;21(16):10.
71. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines : the Role of Functioning Competitive Markets. [Internet]. Mars 2016 [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>
72. Direction des Affaires Economiques du LEEM. Bilan économique 2018 des Entreprises du médicament. [Internet]. 2018 [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_1.pdf
73. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe. Septembre 2018. 40 p.
74. QuintilesIMS. The impact of biosimilar competition in Europe. Mai 2017. 33 p.
75. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 3 août 2017;17(8):915-26.
76. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 27 janv 2017;7.
77. Girault D, Trouvin J-H, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapies.* janv 2015;70(1):37-46.
78. Ducret C. Le premier médicament au monde face au défi de la concurrence. [Internet]. *Les Echos.* 2018 [cité 7 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/le-premier-medicament-au-monde-face-au-defi-de-la-concurrence-142229>
79. Khraishi M, Stead D, Lukas M, Scotte F, Schmid H. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther.* mai 2016;38(5):1238-49.
80. Daems J. Remboursabilité des spécialités biosimilaires et Convention sur "la relance des médicaments biosimilaires en Belgique". [Internet]. Bruxelles. Février 2018 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/joel_dams.pdf
81. Accord national médico-mutualiste 2018-2019. [Internet]. Bruxelles. Décembre 2017 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur :

- https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/accord_medecins_mutualites_2018_2019.pdf
82. INAMI. Médicaments biosimilaires : un incitant pour la prescription de médicaments biosimilaires en-dehors de l'hôpital. [Internet]. Février 2019 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/prescrire-medicaments/Pages/medicaments-biosimilaires-incitant-dehors-hopital.aspx>
 83. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *PharmacoEconomics*. juin 2016;34(6):609-16.
 84. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS ONE*. Décembre 2017;12(12):e0190147.
 85. GfK. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market. [Internet]. Septembre 2014 [cité 19 juin 2019]. Disponible sur : https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/GfK_Final_Report_-_Factors_Supporting_a_Sustainable_European_Biosimilar_Medicines_Market.pdf
 86. Mehr SR, Brook RA. Factors influencing the economics of biosimilars in the US. *J Med Econ*. 2 déc 2017;20(12):1268-71.
 87. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. juin 2017 [cité 15 mars 2019];19(6). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-017-0658-4>
 88. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. [Internet]. Août 2016. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf
 89. FDA. Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. Août 2014.
 90. Rocco P, Selletti S, Minghetti P. Biosimilar switching and related medical liability. *J Forensic Leg Med*. avr 2018;55:93-4.
 91. King S. H.R.1215 - 115th Congress (2017-2018): Protecting Access to Care Act of 2017 [Internet]. 2017 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/1215>
 92. Milassin Á, Fábíán A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481984274.
 93. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
 94. FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. [Internet]. Mai 2019. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/124907/download>
 95. EMA. Pharmacovigilance: Overview. [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

96. ANSM. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)
97. Francescon S, Fornasier G, Baldo P. EU pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies. *Int J Clin Pharm*. Août 2018;40(4):778-82.
98. EMA. Post-authorisation safety studies (PASS) [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>
99. Wiland P, Batko B, Brzosko M, Kucharz EJ, Samborski W, Świerkot J, et al. Biosimilar switching – current state of knowledge. *Reumatologia/Rheumatology*. 2018;56(4):234-42.
100. Portela M da CC, Sinogas C, Albuquerque de Almeida F, Baptista-Leite R, Castro-Caldas A. Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. *Expert Opin Biol Ther*. 3 juillet 2017;17(7):871-7.
101. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Domergue F, Egberts TCG, Leufkens HGM, et al. Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases. *Drug Saf*. Août 2013;36(8):617-25.
102. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ? [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
103. GaBI Online. WHO says more communication and education needed to increase access to biosimilars. [Internet]. Mai 2019 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur : http://gabionline.net/Reports/WHO-says-more-communication-and-education-needed-to-increase-access-to-biosimilars?utm_source=GONL9&utm_campaign=d0a6ee3bd6-GONL+V19E03-9&utm_medium=email&utm_term=0_21b6cd3dd8-d0a6ee3bd6-65473355
104. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. janv 2019;25(1):102-12.
105. Kellner H, Domènech E, Lakatos PL, Marsal J, Agboton C, Cassese M, et al. AB0314 Awareness and Acceptance of Biosimilars by Rheumatologists in Eleven Eu Countries. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(Suppl 2):1008.1-1008.
106. On behalf of the CRI (Club “Rhumatismes et Inflammations”), Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. déc 2016;30(6):585-92.
107. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open*. juin 2017;7(6):e016730.
108. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis*. nov 2016;10(11):1362-5.
109. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol*. août 2017;88:252-61.

110. ESNO. Switch Management between similar biological medicines. [Internet]. Juin 2018 [cité 15 avr 2019]. Disponible sur : <http://www.esno.org/assets/biosimilar-nurses-guideline-final.pdf>
111. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther.* déc 2017;4(2):209-18.
112. CE. Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires - Information pour les patients. 2016.
113. EMA. Improving understanding of biosimilars in the EU. [Internet]. Septembre 2018 [cité 16 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/improving-understanding-biosimilars-eu>
114. FDA. Biosimilars [Internet]. Juin 2018 [cité 4 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
115. FDA. BIOSIMILARS ACTION PLAN: Balancing Innovation and Competition. Juillet 2018.
116. NVZA. Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg, [Internet]. Avril 2017 [cité 15 avr 2019]. Disponible sur : https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf
117. Sandoz. Les biosimilaires Sandoz. [Internet]. Juillet 2017 [cité 28 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.sandoz.fr/notre-travail/medicaments-biopharmaceutiques/les-biosimilaires-sandoz>
118. Sandoz. En savoir plus sur les biosimilaires. [Internet]. Octobre 2017 [cité 28 mai 2019]. Disponible sur : https://www.sandoz.fr/sites/www.sandoz.fr/files/SANDOZ_BROCHURE_PATIENTS_BIOSIMILAIRES_2017_1.pdf

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Médicaments biologiques et biosimilaires : comment aborder l'interchangeabilité ?

RÉSUMÉ

Les médicaments biologiques sont des molécules complexes produites à partir d'une source biologique telle que des bactéries ou des cellules animales en culture. Ces thérapies, en pleine expansion sur le marché mondial, sont chères et contribuent à la hausse des dépenses de santé. Suite à l'expiration du brevet, des copies, « les biosimilaires » peuvent être commercialisées. En raison de la complexité et de la variabilité de la source biologique, les biosimilaires ne sont pas identiques au médicament de référence. Les éventuelles différences sont strictement définies dans des limites pour garantir aux patients qualité, efficacité et sécurité, comme pour tout médicament. Avec l'arrivée des biosimilaires, une question se pose quant à l'interchangeabilité entre le médicament de référence et son ou ses biosimilaire(s). Les intérêts sont majeurs : diminution des coûts, augmentation de l'accessibilité des patients aux molécules biologiques et du choix de traitements pour les professionnels de santé. Si la plupart d'entre eux ne s'opposent pas à l'initiation d'un traitement par un biosimilaire, ils ont plus d'inquiétudes concernant le fait de passer sous biosimilaire un patient prenant déjà le médicament de référence (ou un autre biosimilaire), notamment à cause du risque d'immunogénicité. Dans ce contexte, la communication aux professionnels de santé et aux patients jouent un rôle primordial pour assurer une prise en charge optimale.

MOTS CLÉS : Médicament biologique ; biosimilaire ; interchangeabilité ; immunogénicité

FILIÈRE : Industrie