



« LES BIOSIMILAIRES EN 10 QUESTIONS »

1. *Quelle est la différence entre un biosimilaire et un générique ?*
2. *Quand a été découvert le 1^{er} médicament biologique ?*
3. *Quand a été lancé le 1^{er} médicament biosimilaire en Europe ? Quand a été lancé le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal*
4. *Quelles sont les pathologies prises en charge avec des biomédicaments ?*
5. *Quelles sont les étapes clés de production d'un biomédicament ou d'un biosimilaire ?*
6. *Quels sont les critères essentiels pour qu'un biosimilaire obtienne une AMM ?*
7. *Quelle est l'utilité des biosimilaires ?*
8. *Qu'est-ce que la prise d'un biosimilaire change en pratique pour le patient ?*
9. *Un médicament biosimilaire est-il aussi efficace et bien toléré que son biomédicament de référence ?*
10. *Un biosimilaire doit-il être prescrit différemment par le médecin ?*

1. Quelle est la différence entre un biosimilaire et un générique ?

Comme l'indique son étymologie, un médicament biosimilaire est issu du vivant (bio) et est équivalent (similaire) à un médicament biologique d'origine qui a déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Courant 2012, l'Agence Européenne du Médicament (EMA, pour European Medicines Agency) a défini le « médicament biosimilaire » comme étant : « Un produit médical biologique similaire [...] à un médicament biologique déjà autorisé, communément nommé « le produit médical de référence ». La substance active d'un médicament biosimilaire est une substance active biologique connue et similaire à celle du médicament de référence.

Depuis 1995, l'EMA évalue toutes les demandes d'AMM des nouveaux médicaments biologiques et, depuis 2006, les AMM de tous les biosimilaires. Pour être commercialisés, les biosimilaires doivent attendre que le médicament biologique de référence ait perdu son exclusivité (fin des brevets et de la période de protection des données), soit en général une douzaine d'années après la mise sur le marché du médicament de référence. Cette règle est la même que pour les médicaments génériques.¹

Il ne faut pas les confondre avec les médicaments génériques qui sont identiques aux médicaments chimiques. En effet, les médicaments génériques sont issus d'un processus de synthèse chimique qui permet de les reproduire de façon homogène et reproductible. Ce sont des molécules de petite taille, ce qui en facilite la copie.

En revanche, les médicaments biologiques sont constitués de molécules de grande taille (comme les immunoglobulines ou les anticorps), de structure plus complexe, et leur processus de fabrication est complexe, long et coûteux. Contrairement aux médicaments chimiques, les biologiques ne sont pas reproductibles strictement à l'identique en raison de la variabilité même du vivant. Ils sont seulement reproductibles de façon similaire².

¹ Commission européenne « Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires » Processus sur la responsabilité d'entreprise dans le domaine des produits pharmaceutiques. Accès aux médicaments en Europe. Un document consensuel d'information 2013.

² ANSM -Rapport sur les médicaments Biosimilaires – Mai 2016

Ainsi, médicaments biologiques de référence et biosimilaires ne seront pas strictement identiques, mais extrêmement proches : « *en raison de la variabilité biologique des sources de production, des différences de fabrication sont inévitables* »² .

En résumé, selon la **définition d'un médicament biosimilaire** donnée en France dans l'article L.5121-1 15° du Code de la Santé Publique « *Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire*² ».

2. Quand a été découvert le 1^{er} médicament biologique ?

La biotechnologie - c'est-à-dire l'utilisation des systèmes biologiques, des organismes vivants ou de dérivés de ceux-ci¹ - a permis la découverte de nouveaux traitements, en particulier la production en 1978 de la première insuline synthétique (commercialisée en 1983). Cette révolution thérapeutique a permis une amélioration importante de la prise en charge des patients diabétiques, qui étaient traités jusque-là avec de l'insuline extractive, c'est-à-dire extraite de pancréas bovins et porcins. Bien qu'active chez l'homme, certains acides aminés différaient de l'insuline humaine et pouvaient provoquer des réactions immunitaires chez certains patients³. Face à l'augmentation croissante du nombre de patients diabétiques, donc des besoins, des essais de synthèse chimique de l'insuline avaient été tentés sans réel succès. L'insuline est en effet une molécule complexe de plus de 800 atomes³ *, qu'il est difficile de reproduire industriellement.³

En 1978, deux chercheurs américains réussirent donc à mettre au point l'insuline dite « recombinante », premier médicament biologique autorisé aux Etats-Unis, car issu d'une bactérie appelée *Escherichia coli*. L'insuline recombinante, obtenue grâce au procédé d'ADN recombinant, est compatible avec l'homme tout en demeurant suffisamment simple à fabriquer de manière industrielle. Ainsi, le premier médicament biologique ouvrait de nouvelles perspectives thérapeutiques aux patients diabétiques à travers le monde³.

³ Claude Le Pen « Les biosimilaires en 10 questions ». Avril 2014.

*L'insuline est une protéine de poids moléculaire 60 KDa composée de 51 acides aminés avec une chaîne A (21 acides aminés) et une chaîne B (30 acides aminés) reliées par 2 ponts disulfures. Sa structure a été découverte par Frédéric Sanger en 1955 (Prix Nobel de Médecine en 1958).

3. *Quand a été lancé le 1^{er} médicament biosimilaire en Europe ? Quand a été lancé le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal ?*

Le concept de « médicament biologique similaire » a été introduit dans la législation pharmaceutique de l'Union Européenne (UE) en 2004 (Directive 2001/83/CE, amendée par les directives 2003/63/CE et 2004/27/CE, avec prise d'effet en 2005¹.

Le premier médicament biosimilaire lancé en Europe fut une hormone de croissance commercialisée le 12 avril 2006. Ensuite sont apparus des biosimilaires de médicaments biologiques utilisés comme « protéines de remplacement », essentiellement l'érythropoïétine (utilisée en cas d'insuffisance rénale chronique) et l'hormone de croissance (en cas de nanisme ou de trop petite taille congénitale).²

L'apparition des anticorps monoclonaux a constitué une des grandes innovations thérapeutiques, notamment dans le traitement des maladies auto-immunes et des cancers. Le 1^{er} biosimilaire d'un anticorps monoclonal a été lancé en 2015 en France. Il s'agit de infliximab, indiqué dans le traitement de pathologies chroniques telles la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, ou encore le rhumatisme psoriasique et le psoriasis².

Première au monde à avoir mis en place un cadre juridique et réglementaire pour les médicaments biosimilaires, l'UE comptait, selon l'ANSM, 21 biosimilaires autorisés par EMA au 1^{er} mai 2016².

4. Quelles sont les pathologies prises en charge avec des biomédicaments ? ^{1,2}

Les médicaments biologiques ont démontré leur efficacité dans le traitement du diabète, des cancers, de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde, etc., et de certaines maladies congénitales.

Ces médicaments sont pour l'essentiel :

- Des hormones comme l'insuline, l'érythropoïétine ou l'hormone de croissance, qui sont utilisées pour suppléer le déficit de ces éléments endogènes ;
- Des enzymes de remplacement, comme dans les maladies de Fabry (déficit génétique en alpha-galactosidase) et de Pompe (déficit génétique en alpha-glucosidase)¹ ;
- Des facteurs de coagulation de remplacement (facteurs VIII et IX recombinants), pour les patients hémophiles ;
- Des cytokines comme les interférons et les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), ces derniers stimulent la production de globules blancs par la moelle osseuse;
- Des anticorps monoclonaux utilisés comme traitement dans les maladies auto-immunes (blocage du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha, blocage de certains lymphocytes) ou dans les cancers (blocage du récepteur HER2 dans les cellules de cancers du sein) ;
- Des anticoagulants : les héparines, utilisées telles quelles ou modifiées ;
- Et des vaccins.

Les biomédicaments doivent être administrés par voie injectable (perfusion intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) car ils seraient rapidement détruits par le système digestif par voie orale.

5. Quelles sont les étapes clés de production d'un biomédicament ou d'un biosimilaire ?

Les médicaments biologiques, comme les biosimilaires, sont fabriqués à partir d'organismes vivants dont les cellules ont été modifiées génétiquement. Après avoir reçu un gène particulier (appelé gène d'expression), ces cellules produisent des protéines spécifiquement conçues pour traiter les pathologies visées.

La production de médicaments biologiques implique des processus tels que la fermentation et plusieurs étapes de purification. Ces processus sont très sensibles et leur contrôle précis est indispensable pour obtenir des résultats uniformes mais aussi pour garantir l'efficacité et la sécurité du produit fini. Cela requiert une importante expertise technique et une technologie avancée.

Il faut savoir que la production d'un médicament biologique est contrôlée par plus de 250 essais effectués en cours de fabrication, contre environ 50 pour les médicaments chimiques et génériques. Les médicaments biosimilaires et biologiques sont très étroitement contrôlés et suivis par l'industrie pharmaceutique et l'EMA. Entre autres, les fabricants et importateurs de médicaments homologués pour l'UE, y compris les biosimilaires, sont légalement tenus de posséder des certificats d'autorisation de fabricant/importateur délivrés par une autorité nationale compétente de l'UE. Ils sont soumis régulièrement à des inspections BPF (bonnes pratiques de fabrication). Les importateurs, fabricants et grossistes doivent se conformer aux normes de bonnes pratiques de distributions (BPD), y compris les conditions de transport (par exemple respecter la chaîne du froid).¹

6. **Quels sont les critères essentiels pour qu'un biosimilaire obtienne une AMM ?**

Rappelons tout d'abord qu'un médicament générique doit, pour être mis sur le marché, montrer qu'il possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s), la même forme pharmaceutique, et la même biodisponibilité (quantité dans le sang) que le médicament initial (ou « princeps »). En d'autres termes, aucune démonstration clinique de l'efficacité ou de la sécurité n'est en général requise pour un médicament générique. Des études de bioéquivalence et un dossier de qualité suffisent.

a/ La **procédure légale et réglementaire** pour l'homologation des médicaments biosimilaires.

L'UE a été la première au monde à mettre en place un cadre juridique et une procédure réglementaire pour les « médicaments biologiques similaires », communément appelés « les biosimilaires ». Si le comité scientifique de l'EMA (CHMP) émet un avis favorable, la Commission européenne prend une décision officielle d'AMM. Cette AMM est valable dans tous les États membres de l'UE : elle est de ce fait appelée « centralisée ». Depuis 2004, il existe une procédure réglementaire spécifique pour la mise au point et l'approbation des médicaments biosimilaires, qui s'appuie sur de nombreuses guidelines.

Pour autant, les principes généraux du développement des médicaments et de leur examen par les autorités communautaires s'appliquent aux médicaments biosimilaires de la même manière qu'aux médicaments biologiques de référence.¹

b/ Les **critères essentiels** à l'**homologation** des biosimilaires.

Comme le rappelle l'ANSM² « *Les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients* ». En effet, ces médicaments subissent une évaluation rigoureuse par les autorités compétentes, au même titre que tous les autres produits biologiques. Leur AMM se base sur un dossier complet, c'est-à-dire un **dossier comprenant les données d'analyse de qualité et des études précliniques et cliniques**. Elle est donc bien différente de l'évaluation pour les médicaments génériques.

Cette évaluation « *nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique* »². L'exigence en termes d'études cliniques est toutefois réduite par rapport au biologique de référence, afin de pouvoir développer le biosimilaire à un coût inférieur à celui de l'original.

Etant donnée la variabilité existante par nature dans le processus de fabrication de tout médicament biologique quel qu'il soit, des **analyses comparées des propriétés pharmacologiques et cliniques** entre le médicament biologique et son biosimilaire sont réalisées, qui valident la similarité des molécules.¹

De plus, comme pour tout médicament biologique, la mise sur le marché d'un biosimilaire est assortie d'un PGR (**plan de gestion des risques**). Les informations sur ce PGR sont incluses dans le rapport d'évaluation public (EPAR), publié sur le site de l'EMA. Le PGR d'un médicament biosimilaire doit tenir compte du profil de sécurité déjà connu du médicament de référence¹.

Enfin, conformément à la nouvelle législation sur la pharmacovigilance, tout produit médical biologique autorisé après le 1^{er} janvier 2011 sera inclus dans une liste de surveillance supplémentaire. Pour tous les médicaments de cette liste, les détenteurs de l'AMM devront inclure dans le RCP un **triangle noir inversé** et le texte : ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité¹.

7. Quelle est l'utilité des biosimilaires ?

Les médicaments biologiques sont de nos jours indispensables et incontournables au sein de l'arsenal thérapeutique pour traiter de nombreuses maladies graves et invalidantes. Pour autant, les médicaments biologiques sont généralement plus chers que les médicaments chimiques, et la gestion de leur utilisation devient un vrai défi pour la sécurité sociale et ceux que l'on appelle les « payeurs » (par exemple, la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique ou CEESP)¹.

Le coût des biomédicaments représente en effet 25 % des dépenses de médicaments en France⁴. Par exemple, en 2015, parmi les 10 médicaments les plus coûteux à l'hôpital, 7 étaient des biomédicaments... de même en ville, 5 biomédicaments figuraient dans la liste des 10 médicaments les plus coûteux⁵.

L'introduction des biosimilaires, qui offrent un prix inférieur aux médicaments de référence et stimulent la concurrence, permet ainsi un accès moins onéreux aux traitements¹. La perte de brevet actuelle ou à venir de plusieurs médicaments biologiques majeurs, notamment en oncologie et dans le traitement de pathologies auto-immunes - qui correspondent à plus d'un milliard d'euros de dépenses annuelles en France - montre le potentiel d'économie généré par l'utilisation de leur biosimilaire⁶.

Huit spécialités biosimilaires étaient autorisées en France en juillet 2013⁸. On en compte 14 aujourd'hui. D'ici à 5 ans, le secteur biologique va enregistrer d'importantes pertes de brevets, dont celles de 13 produits ayant généré des ventes mondiales totalisant 73 milliards d'USD (soit environ 63.5 milliards d'€) en 2013⁷.

En résumé, les médicaments biosimilaires engagent toutes les parties prenantes impliquées (soignants, patients, pharmaciens, industries pharmaceutiques et payeurs) dans une démarche visant à pérenniser le système de santé français, en

⁴ GEMME communiqué de presse du 6 novembre 2004 « Médicaments biosimilaires : le GEMME BIOSIMILAIRES propose 9 mesures pour permettre le développement harmonieux du marché »

⁵ Bulletin mensuel du GERS. Mars 2015

⁶ Pharmaceutiques

http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1559.html

⁷ Smart Pharma Consulting « Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires » Février 2015

généralisant des économies qui ne remettent pas en cause la sécurité et la qualité des traitements tout en les rendant plus facile d'accès.

Enfin, « *il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des difficultés d'approvisionnement. En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché de biosimilaires, l'Agence Européenne et l'ANSM rendent le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock* »² susceptibles de priver temporairement les patients de leur thérapeutique.

8. *Qu'est-ce que la prise d'un biosimilaire change en pratique pour le patient ?*

Le patient ne perçoit pas de différence dans sa prise en charge avec un médicament biosimilaire par rapport à ce qu'il connaissait avec son médicament biologique de référence : les doses, la voie et la fréquence d'administration sont les mêmes.

L'efficacité et la tolérance des substances actives sont également similaires. Les patients qui utilisent un médicament biosimilaire pour la première fois ne devraient donc voir aucune différence entre le fait d'être traité avec le médicament biologique de référence ou le biosimilaire. Le suivi du traitement par le corps médical (monitoring) sera également le même.

Toutefois, si un médecin prescrit un biosimilaire à un patient qui était déjà traité depuis un certain temps avec le biologique de référence, ce patient doit être prévenu et les raisons du changement doivent lui être expliquées.

9. Un médicament biosimilaire est-il aussi efficace et bien toléré que son biomédicament de référence ?

Un médicament biosimilaire est mis au point pour être **similaire en tout point à la qualité, la sécurité et l'efficacité** du médicament de référence. Le principe de similarité, dénomination réglementaire utilisée dans l'UE, procède de l'évaluation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, dans ces 3 champs.

Le développement du biosimilaire commence par la définition des caractéristiques moléculaires et des qualités propres au profil recherché pour le médicament biosimilaire, et comprend un exercice de comparabilité complet avec le médicament de référence. Cet exercice est réalisé en plusieurs étapes¹ :

1. Première étape : comparabilité en qualité (propriétés physico-chimiques et biologiques)
2. Deuxième étape : comparabilité non clinique (études comparatives non cliniques)
3. Troisième étape : comparabilité clinique (études comparatives cliniques)

A l'issue de ces tests de confrontation directe et indirecte, l'EMA délivre une AMM qui certifie de la conformité (qualité/sécurité) du médicament biosimilaire¹.

10. Un biosimilaire doit-il être prescrit différemment par le médecin ?

La prescription du médecin traitant demeure le fondement de tout traitement thérapeutique. C'est au médecin de prendre la décision de prescrire un médicament biosimilaire, un biologique, un produit chimique original ou un générique, en fonction de l'intérêt du patient. Le choix du traitement est laissé à l'appréciation du médecin qui peut à tout moment changer de thérapeutique, c'est-à-dire échanger un médicament contre un autre, avec le même objectif thérapeutique.

En pratique, un biosimilaire se prescrit exactement de la même façon que le biologique de référence. Le système d'injection lui-même (par exemple un stylo injecteur) peut toutefois être légèrement différent.

Le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union Européenne, il ressort qu'une interchangeabilité peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions² :

- un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
- il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.