

Les médicaments biosimilaires Etat des lieux

Septembre 2013

Ce rapport a été rédigé par Alexandre Moreau en collaboration avec Pierre Demolis (Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie), et Philippe Cavalié (Direction de la surveillance).

En résumé

Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence déjà autorisé en Europe. Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire. Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques.

L'autorisation d'AMM n'est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique requise pour les génériques de médicaments chimiques mais nécessite de soumettre plus de données dans les domaines de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité clinique : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité du critère à distinguer des différences avec le médicament de référence.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

L'ANSM recommande, après une première administration, de ne pas modifier le produit administré au patient afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance.

Sept spécialités biosimilaires étaient commercialisées en France en juillet 2013 (Binocrit, Retactit (époétines), Nivestim, Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim (Filgrastim) et Omnitrope (Hormone de croissance)).

Seul un anticorps monoclonal biosimilaire est autorisé à l'heure actuelle en France (infiximab), mais pas encore commercialisé. Les brevets d'autres anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera (Rituximab, Roche) ou Herceptin (Trastuzumab, Roche) tomberont dans le domaine public dans les cinq prochaines années.

En Europe, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques.

Les bio-similaires sont en moyenne 20 à 30 % moins chers que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle que moins de 10% des prescriptions.

1. Pourquoi des médicaments biosimilaires ?

Le développement de médicaments issus de la biotechnologie (biomédicaments) est consécutif à l'explosion récente des connaissances en biologie. Ce sont des médicaments particulièrement sophistiqués dans leur structure, leur production et leurs modes d'action. Ces spécialités sont développées pour la plupart dans la prévention ou le traitement de maladies et leurs indications sont souvent restreintes et ciblées. Elles représentent cependant une part déjà importante et à forte croissance du marché pharmaceutique. Leur coût est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique.

On pourrait légitimement se poser la question de l'intérêt de mettre sur le marché des médicaments biologiques similaires (biosimilaires), ces médicaments n'apportant potentiellement aucune amélioration aux médicaments existants puisque le besoin médical est satisfait. La concurrence stimule toutefois la performance et tend à faire baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. 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 de ce type de médicaments moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux ruptures de stock.

Ainsi l'AMM de médicaments biosimilaires, loin d'être une autorisation dégradée, permet la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants. Grâce à leur moindre coût, les médicaments biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits. Enfin, le développement de médicaments biosimilaires permet de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence.

2. Les médicaments issus de la biotechnologie

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. Sa caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. L'irruption de la biotechnologie durant les dernières décennies a ainsi permis de concevoir de nouveaux outils permettant de mieux caractériser, diagnostiquer, cibler, prévenir ou traiter de plus en plus de pathologies (protéines recombinantes, thérapie cellulaire, thérapie génique).

Les médicaments issus de la biotechnologie sont des molécules complexes, tant par leur taille que par leur conformation spatiale et leur formule chimique. Ces structures ne peuvent pas être obtenues par la chimie de synthèse. Alors qu'à partir d'une voie de synthèse chimique classique on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, à partir d'un système de production biologique, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes qui est obtenue, compte tenu de la complexité des processus biologiques.

Cette complexité moléculaire impose le recours à de nombreuses méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques pour évaluer et vérifier que chaque lot du médicament produit répond à des normes de qualité et de pureté prédéfinies. Ces méthodes analytiques ont chacune leur puissance d'analyse, mais aussi leur limite. Il faut ainsi mettre en œuvre une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques pour appréhender de façon globale l'intégrité de la structure tridimensionnelle de la molécule d'intérêt. Il s'agit de garantir *in fine*, une activité thérapeutique et un profil de tolérance identiques à chaque utilisation.

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

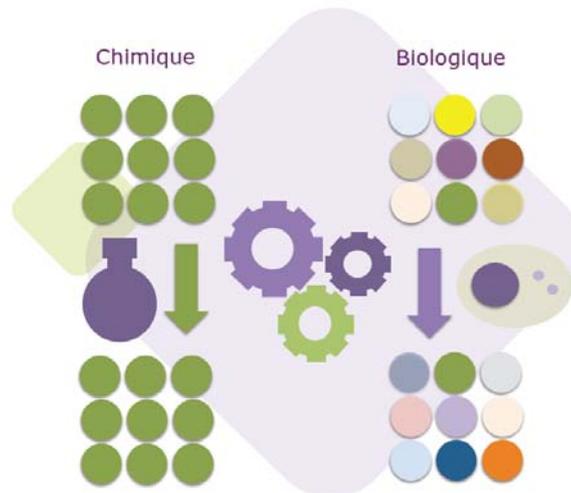


Figure 1: Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques: à partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors qu'à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes, qui est obtenu.

Enfin, sur le plan de la tolérance et de l'efficacité clinique, il faut rappeler que les substances actives d'origine biologique doivent avoir conservé, tout au long du procédé de production du médicament, leurs propriétés biologiques afin de pouvoir exercer leur activité dans l'organisme et de ne pas induire de réactions d'intolérance liées à la présence d'impuretés ou de produits de dégradation.

La manipulation de la biologie est ainsi devenue une technique de production. Protéines recombinantes tels certains facteurs de la coagulation, érythropoïétines, facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), gonadotrophines, hormone de croissance, interférons, interleukines et anticorps monoclonaux font partie des plus importants médicaments issus de la biotechnologie commercialisés durant les dernières décennies.

Ces produits représentent un marché en expansion rapide. Ainsi, un tiers des produits innovants en développement serait-il actuellement issu de la biotechnologie. Ce procédé de production est toutefois sensible car il fait appel aux systèmes biologiques vivants, qui présentent des sources de variabilité significatives à prendre en compte dans le contrôle de la qualité finale des lots de production.

Si la plupart des produits issus de la biotechnologie est encore protégée, les brevets et autres certificats de protection des données de 12 médicaments de référence issus de la biotechnologie tomberont dans le domaine public d'ici 2020. Ces produits représentent un marché européen potentiel de plus de vingt milliards d'euros pour des médicaments biologiques similaires à ces médicaments de référence.

3. Le concept de biosimilarité

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent jamais toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Dès lors qu'un médicament biologique ne peut être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés doivent être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux (Directive 2004/27/CE).

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

L'évaluation de médicaments biosimilaires diffère sensiblement de celle des médicaments génériques issus de la synthèse chimique. En effet, la comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire supposé porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique, toxicologique (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance). Ces étapes ne sont pas toutes nécessaires pour les produits génériques issus de la synthèse chimique.

Il a ainsi été nécessaire de développer une approche spécifique pour évaluer les copies des médicaments biologiques, sans leur imposer toutefois le développement complet que l'on attend pour une nouvelle molécule. Cette approche est résumée sous le terme de « médicament biologique similaire à un médicament de référence ». Ce concept a été développé en Europe au milieu des années 2000, et une nouvelle réglementation a été mise en place pour permettre le développement et l'enregistrement de produits biologiques, similaires à des médicaments biologiques de référence et dont les brevets étaient tombés dans le domaine public.



Table 1: Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire.
CMC : Chemistry, Manufacturing, Control.

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

4. Le concept de générique n'est pas applicable aux médicaments d'origine biologique

Pour expliquer le concept de médicament biosimilaire on a pu, à tort, le comparer à celui du médicament générique qui est maintenant devenu une réalité médicale et économique. Ces deux notions sont assez semblables pour aider à la pédagogie (au moins sur le plan de l'intérêt économique), mais très différentes à bien des égards.

- Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois la période de protection (brevets et AMM) écoulée. On entend par médicament générique, un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bio-équivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées (pour les médicaments actifs par voie générale, la bio-équivalence est définie par une équivalence des concentrations sanguines).

Une fois établie une qualité pharmaceutique acceptable, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des étude(s) *in vitro* et *in vivo* appropriée(s) de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). En d'autres termes aucune démonstration clinique de l'efficacité ou de la sécurité n'est en général requise pour un médicament générique.

- Pour les principes actifs d'origine biologique, la question s'est posée d'ouvrir cette même possibilité de développer des copies de ces médicaments biologiques/biotechnologiques et d'autoriser leurs AMM selon une procédure allégée analogue à celle du médicament générique mais adaptée à la nature très différente de ces produits.

Ainsi, la comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire supposé porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamiques, toxicologiques (sécurité) mais aussi cliniques (efficacité et tolérance).

Dans le domaine des médicaments issus de la biotechnologie, les premiers brevets sont tombés dans le domaine public en 2004. Cette ouverture de marché touche deux grandes familles de protéines : (i) les cytokines/facteurs de croissance et plus récemment (ii) les anticorps monoclonaux avec l'approbation du premier médicament biosimilaire à l'infliximab par l'agence Européenne du médicament en juin 2013.

En résumé :

Un produit biosimilaire n'est pas un produit générique.

Le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence sont semblables mais pas identiques.

Dose(s) et schéma d'administration sont identiques au produit de référence.

Les données requises pour le développement et l'autorisation des produits biosimilaires sont plus importantes que celles demandées pour un produit générique d'une substance chimique et incluent des études cliniques.

5. Aspects réglementaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires

Dossier d'enregistrement

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

Cette procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée. Ceci aboutit à une seule AMM (RCP, notice et étiquetage communs aux 28 Etats Membres et même nom commercial), et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

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

- la qualité pharmaceutique du produit, telle qu'elle découle du procédé de production qui aura été développé. Ces données de qualité seront comparées extensivement aux critères de qualité du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire ou de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence.

- les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique.

- enfin, un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence.

Sur le plan de l'efficacité, il arrive que les critères de jugement utilisés pour le médicament de référence s'avèrent trop compliqués et peu sensibles pour détecter une éventuelle différence. Le choix des critères de comparaison ne se fait donc pas seulement en fonction d'une pertinence clinique directe mais aussi en fonction de l'aptitude du critère à distinguer des différences.

Le dossier de demande d'AMM repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique (tandis que pour le produit générique de médicament chimique, le dossier de qualité et l'étude de la bioéquivalence suffisent).

Evaluation des bénéfices et des risques

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

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

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

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

Suivi des médicaments biosimilaires

Comme pour tous les médicaments, la sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation. Chaque Laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables signalés avec ces médicaments. Les patients peuvent également signaler eux-mêmes des effets indésirables soupçonnés.

Les autorités réglementaires évaluent les données de sécurité qui sont saisies suite à des déclarations spontanées des professionnels et patients, ainsi que le système de surveillance de la sécurité mis en place par le laboratoire. En cas d'émergence de signaux alertant sur un problème de sécurité, les agences de santé procèdent à des enquêtes et prennent des mesures appropriées.

En résumé :

Comme pour l'ensemble des médicaments innovants, les produits biosimilaires sont homologués par l'Agence Européenne des Médicaments selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients.

L'autorisation de mise sur le marché est accordée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique.

Dose(s) et schéma d'administration sont identiques au produit de référence.

La sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation.

6. Bon usage des médicaments biosimilaires

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies.

Le concept de biosimilarité suppose que les doses recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas, il importe avant prescription de vérifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité afin de repérer d'éventuelles différences avant prescription.

Si le choix entre le produit de référence et son bio similaire reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est pas recommandé après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre.

En effet, pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (incluant le médicament de référence), pourraient exposer à un risque plus élevé de réponse immunologique contre la protéine d'intérêt thérapeutique et rendre difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer, en cas de changement fréquent de médicament, lequel des traitements équivalents est responsable du manque d'efficacité ou de l'effet indésirable observé, situations qui pourraient créer une impasse thérapeutique pour certains patients.

En conséquence, pour assurer la sécurité des patients et le suivi de pharmacovigilance, l'ANSM recommande de traiter dans la mesure du possible un même patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant.

7. Produits biosimilaires enregistrés et commercialisés en France

Sept spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées en France en juillet 2013 (Binocrit, Retactit (époétines), Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim, Nivestim (Filgrastim), Omnitrope (Hormone de croissance)) (Annexe A). L'autorisation de mise sur le marché de Remsima/Inflectra (Infliximab) devrait être prochainement publiée par la Commission Européenne.

Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité a été considéré pour chacun d'eux comparable à celui des spécialités de référence et il a été conclu que, comme pour les médicaments de référence, le rapport bénéfice/risque de ces spécialités biosimilaires était favorable.

Table 2 : Produits biosimilaires autorisés en France

| Nom | Substance active | Compareteur | Date d'autorisation |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|
| Omnitrope | Somatropine | | 12 04 2006 |
| Binocrit | Epoetine alfa | Eprex | 28 08 2007 |
| Retacrit | Epoetine alfa | Eprex | 18 12 2007 |
| Ratiograstim | Filgrastim | Neupogen | 15 09 2008 |
| Tevagrastim | Filgrastim | Neupogen | 15 09 2008 |
| Zarzio | Filgrastim | Neupogen | 06 02 2009 |
| Nivestim | Filgrastim | Neupogen | 08 06 2010 |
| Remsima/Inflectra | Infliximab | Remicade | 28 06 2013 |

La pénétration des produits biosimilaires en Europe est encore faible du fait notamment de leurs spécificités

De plus, ces produits sont nouveaux sur le marché et leurs profils d'efficacité et de sécurité sont encore peu connus des professionnels dont les prescripteurs.

8. Nouvelle génération de médicaments biosimilaires

Anticorps monoclonaux biosimilaires

Les anticorps sont des protéines produites par certains types de globules blancs et qui reconnaissent de façon spécifique une cible antigénique (microbes, toxines, protéines cellulaires). Les anticorps monoclonaux sont des copies identiques d'anticorps naturellement présents dans l'organisme et sont largement utilisés dans le traitement de diverses maladies.

Plusieurs anticorps monoclonaux peuvent partager certaines propriétés sans forcément avoir le même mécanisme d'action. Leur structure est complexe et leurs propriétés physicochimiques, biologiques et fonctionnelles doivent être pleinement caractérisées. Comme pour tout médicament issu des biotechnologies, il est possible de développer un anticorps monoclonal biosimilaire à un anticorps monoclonal de référence.

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit biosimilaire et du produit de référence fait partie intégrante du développement d'un anticorps monoclonal biosimilaire. L'objectif principal reste de démontrer la comparabilité chez une population homogène de sujets afin de réduire au maximum toute variabilité dans la réponse au traitement et d'en simplifier l'interprétation. Si de telles données ne peuvent être fournies, il sera demandé de démontrer la similarité clinique à partir de résultats issus d'études comparatives, randomisées, et de préférence en double aveugle.

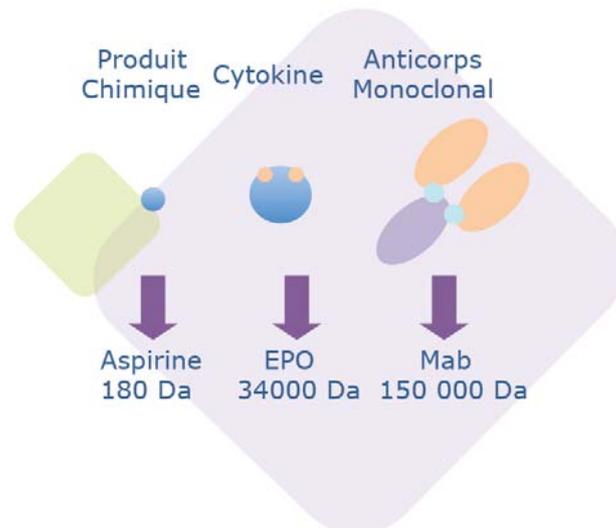


Figure 2 : Les substances biologiques sont des molécules complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale et leur formule chimique

L'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour l'anticorps monoclonal de référence, mais non étudiées lors du développement clinique de l'anticorps monoclonal biosimilaire, dépend des résultats des études de comparabilité et doit être pleinement justifiée. Si l'exercice de biosimilarité est uniquement basé sur les propriétés pharmacodynamiques du produit et si d'autres mécanismes d'action sont impliqués, il pourra être demandé à la compagnie pharmaceutique en charge du développement du produit biosimilaire de nouvelles données cliniques (tests fonctionnels, nouvelles études cliniques)¹.

Un premier anticorps monoclonal biosimilaire de l'Infliximab sera prochainement commercialisé en France. Ainsi le CHMP a-t-il recommandé le 28 juin 2013 la mise sur le marché du premier produit biosimilaire au Remicade (Infliximab).² Les brevets d'autres anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera (Rituximab, Roche), Herceptin (Trastuzumab, Roche) tomberont dans le domaine public dans les cinq prochaines années (table 3).

Table 3 : Principaux anticorps monoclonaux autorisés en France

| Nom commercial | Substance active | Ligand | Aire thérapeutique | Date d'expiration des brevets |
|----------------|------------------|--------------|--------------------|-------------------------------|
| Orencia | Abatacept | CD 80/CD 86 | R | 2019 |
| Humira | Adalimumab | TNF α | R, G, D | 2018 |
| Avastin | Bevacizumab | VEGF | O | 2018 |
| Erbix | Cetuximab | EGFR | O | 2016 |
| Enbrel | Etanercept | TNF α | R, D | 2011 |
| Remicade | Infliximab | TNF α | R, G, D | 2014 |
| Tysabri | Natalizumab | 4-intégrine | N | 2018 |
| Xolair | Omalizumab | IgE | P | 2017 |
| Synagis | Palivizumab | VRS | I | 2012 |
| Mabthera | Rituximab | CD 20 | O, R | 2015 |
| Herceptin | trastuzumab | HER2 | O | 2014 |

R : Rhumatologie ; G : Gastroentérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie

¹ La version préliminaire d'un guide décrivant les données pré-cliniques et cliniques requises pour l'obtention d'une AMM d'un anticorps monoclonal prétendant être similaire à un autre déjà autorisé est disponible en consultation sur le site internet de l'EMA. <http://www.ema.europa.eu>

² Son chiffre d'affaires 2012 en France le plaçait au deuxième rang des médicaments les plus vendus aux hôpitaux.

9. Marché des médicaments biosimilaires

Le taux de croissance du chiffre d'affaires des produits biosimilaires a fortement progressé avec des ventes multipliées par onze entre 2008 et 2012.

Il reste toutefois modeste en valeur absolue : **60 millions d'euros** par rapport à un marché de **370 millions d'euros** (comparateurs + biosimilaires commercialisés en 2012). Cette part est encore plus faible si on la rapporte au chiffre d'affaires total du « marché cible », c'est-à-dire le marché des trois classes concernées (hormones de croissance, érythropoïétines, facteurs de croissance), qui s'élevait à près de **860 millions d'euros en 2012**. A l'instar des médicaments génériques, leur commercialisation et l'arrivée prochaine de nouveaux produits biosimilaires devrait provoquer une augmentation du marché et une baisse du prix des produits biologiques de référence.

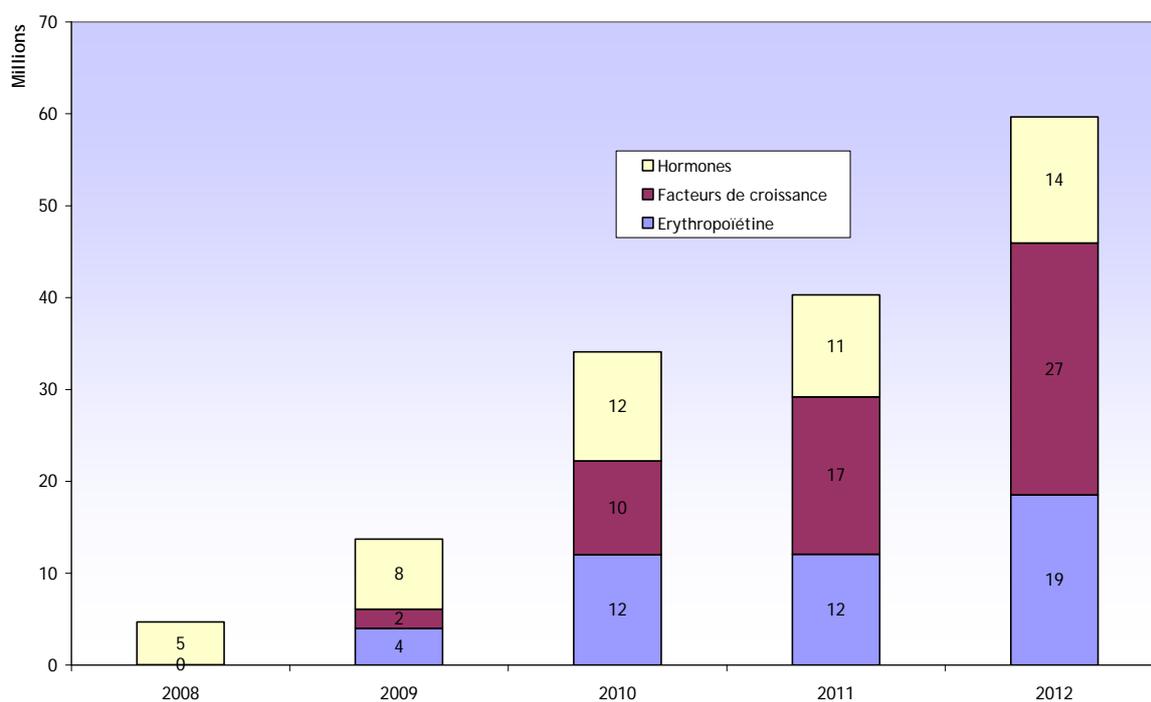


Figure 4 : Evolution en valeur du marché des médicaments biosimilaires

Parmi les trois classes de médicaments biosimilaires, ce sont les facteurs de croissance des granulocytes qui ont connu la croissance la plus rapide. Il ne s'agit pas cependant de la classe dont le chiffre d'affaires global est le plus élevé.

Erythropoïétines

Le chiffre d'affaires des érythropoïétines biosimilaires, nul en 2008, s'élevait à 16,6 millions d'euros en 2012.. Durant la même période, le chiffre d'affaires des produits de référence Eprex a diminué de 40%. En 2012, le chiffre d'affaires global des érythropoïétines s'élevait à 436 millions d'euros. Les brevets de la darbépoétine alfa (Aranesp) et de la méthoxy pegépoétine beta (Mircera) tomberont respectivement dans le domaine public en 2016 et 2019

Hormone de croissance

Seul Omnitrope (Sandoz GmbH) est commercialisé : son chiffre d'affaires a presque triplé entre 2008 et 2012 et représente désormais près de 10% de la classe. Durant la même période, le chiffre d'affaires de l'ensemble des somatotropines est resté parfaitement stable, 143 millions d'euros en 2008 comme en 2012.

Filgrastim (G-CSF)

Quatre spécialités ont été commercialisées entre 2010 et 2012. Leur chiffre d'affaires s'élevait en 2012 à 23 millions d'euros, et celui de tous les facteurs de croissance à 280 millions d'euros.

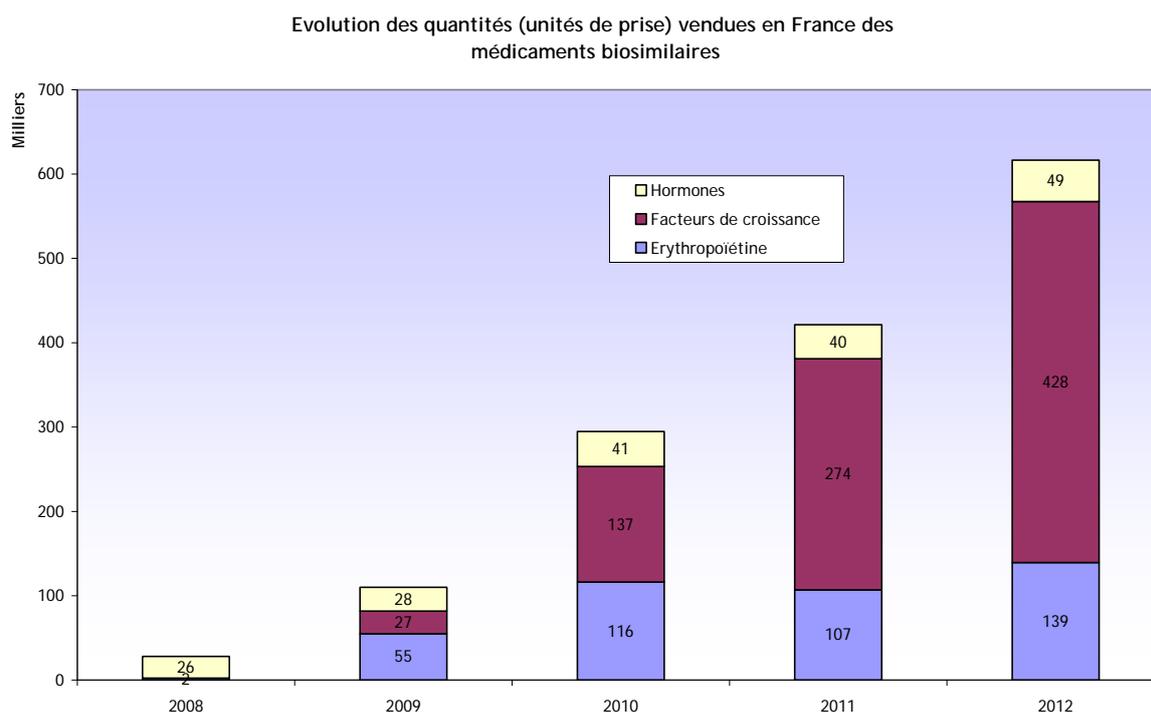


Figure 5 : Evolution en quantités du marché des médicaments biosimilaires

Exprimées en quantités (nombre d'unités de prise), les évolutions du marché entre 2008 et 2012 confirment que les facteurs de croissance granulocytaires constituent la classe de médicaments biosimilaires la plus représentée et dont la croissance a été la plus forte. Cette prédominance est encore plus marquée en quantité qu'en valeur : Les facteurs de croissance représentaient 69% des ventes de biosimilaires en quantités et 46% en valeur.

Marché hospitalier

EVOLUTION DES VENTES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES REALISEES EN VILLE ET A L'HOPITAL

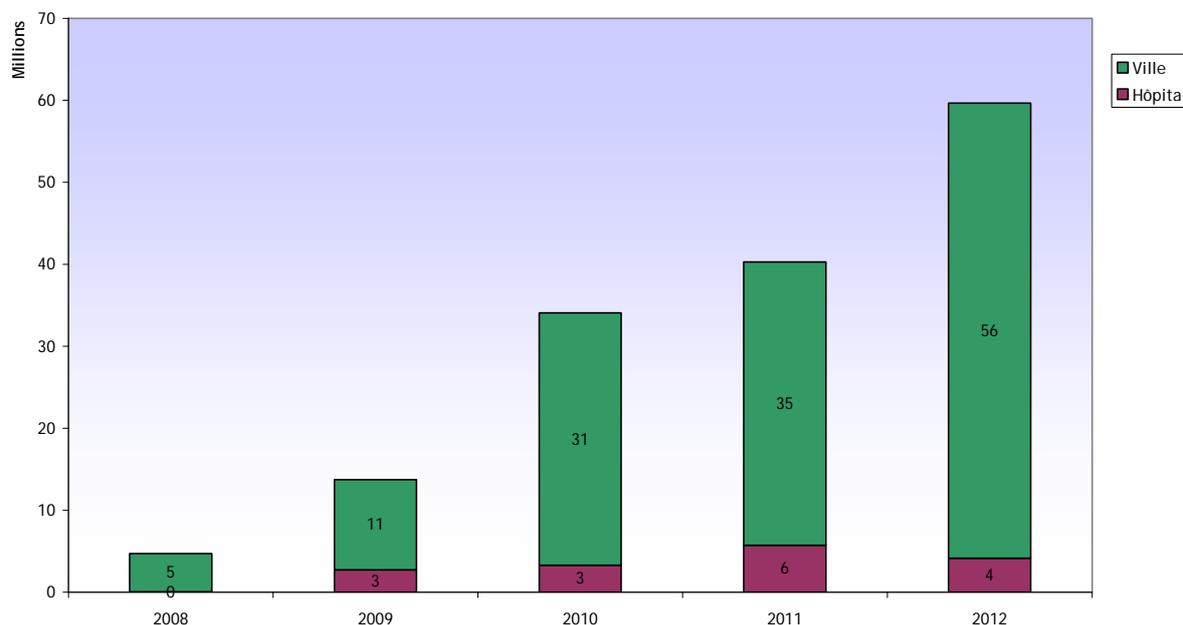


Figure 6 : Evolution et décomposition entre la ville et l'hôpital du marché en valeur des médicaments biosimilaires

Le marché hospitalier des spécialités biosimilaires reste modeste et ne progresse pas (4,2 millions d'euros en 2012, soit moins de 1/1000ème des ventes de médicaments aux hôpitaux). Cette part très faible s'explique par le fait que deux de ces trois marchés sont presque exclusivement (hormones de croissance) ou très majoritairement (facteurs de croissance granulocytaires) des marchés de ville. La situation est différente pour les érythropoïétines dont les ventes ont été réservées aux collectivités jusqu'en 2005. A l'heure actuelle, toutefois, le marché de ville de l'érythropoïétine représente environ 75% du marché total. Cette proportion demeure stable depuis 2008.

10. Liens

<http://www.ansm.sante.fr>

<http://www.ema.europa.eu>

Annexe A :

Médicaments biosimilaires autorisés en France

A. Epoétines

L'époétine est une copie de l'érythropoïétine, hormone stimulant la production de globules rouges dans la moelle osseuse. Cette substance est notamment indiquée dans le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou de certains types de cancers.

Plusieurs époétines sont commercialisées en France. Seul Eprex (époétine alfa) a été sélectionné comme médicament de référence dans le cadre du développement de produits biosimilaires.

Eprex, commercialisé depuis 1988 par les laboratoires Janssen Cilag, est indiqué:

- Dans le traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale ;
- Dans le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés ; Dans le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général ;
- Pour augmenter des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées ;
- Pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles.

Démonstration de la biosimilarité

Afin de démontrer la similarité entre une époétine de référence et son biosimilaire, il est notamment demandé aux laboratoires en charge du développement du produit biosimilaire de fournir des résultats issus de deux études cliniques comparatives, randomisées, en double aveugle, incluant une phase de correction et une phase de maintenance de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique/anémique suite à une chimiothérapie recevant l'érythropoïétine de synthèse par voie sous-cutanée (étude 1) et intraveineuse (étude 2). Une importance particulière doit être portée à la possible immunogénicité du produit étudié.

L'obtention de ces données permet alors l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour l'époétine de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

Binocrit (époétine alfa, Sandoz) et Retacrit (époétine zêta, Hospira) ont été étudiés pour démontrer leur similarité à Eprex. Le CHMP a conclu que ces deux spécialités présentaient un profil de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité comparable à celui d'Eprex. Il a donc été estimé que, comme pour Eprex, le bénéfice était supérieur au risque identifié.

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée le 28 août 2007 pour Binocrit et le 18 décembre 2007 pour Retacrit dans les mêmes indications que celle d'Eprex.

Binocrit

Binocrit a été comparé à Eprex au cours d'une étude principale portant sur 479 patients insuffisants rénaux anémiques. Tous les patients ont été traités par injection intraveineuse d'Eprex pendant au moins huit semaines avant de recevoir Binocrit ou de continuer à prendre Eprex.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification des taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et la période d'évaluation, comprise entre les semaines 25 et 29. Le Laboratoire a également présenté les résultats d'une seconde étude clinique comparant les effets de Binocrit

injecté par voie sous-cutanée à ceux d'Epex chez 114 patients atteints de cancer sous chimiothérapie.

Binocrit s'est avérée être aussi efficace qu'Epex pour augmenter et maintenir le nombre de globules rouges. Dans l'étude menée chez des patients insuffisants rénaux, les patients ayant changé de traitement pour prendre le produit biosimilaire ont maintenu leurs taux d'hémoglobine dans les mêmes proportions que ceux ayant continué à prendre Epex. L'étude menée chez des patients sous chimiothérapie a montré que le produit biosimilaire s'est avéré être aussi efficace qu'Epex lorsqu'il était injecté par voie sous-cutanée.

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Binocrit (chez plus d'un patient sur 10) est la nausée. Chez les patients atteints de cancer, maux de tête et fièvre sont également constatés chez plus d'un patient sur 10, et chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, arthralgie et maladie grippale sont également observées chez plus d'un patient sur 10.

Retacrit

Retacrit a fait l'objet d'études visant à montrer que ce produit était comparable à Epex dans des modèles expérimentaux et chez l'homme.

Retacrit injecté par voie intraveineuse a été comparée à Epex dans le cadre de deux études principales incluant 922 patients, qui présentaient une anémie associée à une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse. La première étude a comparé les effets de Retacrit à ceux d'Epex concernant la correction du nombre de globules rouges chez 609 patients sur 24 semaines. La seconde étude a comparé les effets de Retacrit à ceux d'Epex en ce qui concerne le maintien du nombre de globules rouges chez 313 patients. Tous les patients de la seconde étude ont été traités par Epex pendant au moins trois mois; Ces patients sont ensuite soit passés à Silapo/Retacrit, soit restés sous Epex durant 12 semaines. Les deux groupes sont ensuite passés à un traitement par l'autre médicament pour une nouvelle durée de 12 semaines. Dans les deux études, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité ont été la détermination des taux d'hémoglobine pendant le traitement, ainsi que la dose d'époétine reçue.

Le Laboratoire a également présenté les résultats issus de deux études cliniques recherchant les effets de Retacrit injecté par voie sous-cutanée: l'une d'elle incluait 261 patients recevant une chimiothérapie et l'autre visait à comparer Silapo avec Epex chez 462 patients présentant une anémie liée à une insuffisance rénale.

Retacrit s'est avéré aussi efficace qu'Epex s'agissant de la correction et du maintien du nombre de globules rouges. Dans l'étude de la correction, les taux d'hémoglobine se situaient autour de 11,6 g/dl pendant les quatre dernières semaines de l'étude, après une augmentation à partir d'une valeur initiale d'environ 8,0 g/dl avant le traitement.

Dans l'étude menée chez des patients déjà sous traitement par une époétine, les taux d'hémoglobine étaient maintenus autour de 11,4 g/dl lorsque les patients recevaient le produit biosimilaire et lorsqu'ils recevaient Epex. Dans les deux études, la dose d'époétine reçue était la même pour les deux médicaments.

L'étude menée chez les patients recevant une chimiothérapie a montré que Retacrit a apporté des améliorations des taux d'hémoglobine similaires à celles rapportées dans la littérature scientifique pour d'autres époétines. Retacrit était également aussi efficace que le médicament de référence chez les patients présentant des problèmes rénaux.

Comme avec d'autres médicaments contenant une époétine, l'effet indésirable le plus fréquent avec Retacrit est une augmentation de la tension artérielle, qui peut parfois entraîner des symptômes d'encéphalopathie, tels que mal de tête subit et lancinant, de type migraine, et confusion mentale. Retacrit peut également provoquer une éruption cutanée et des symptômes grippaux.

B. Filgrastim

Le filgrastim est un médicament proche du facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse. Le médicament de référence est Neupogen (Amgen), indiqué dans :

- La réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques)
- La réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
- La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.
- Le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $1 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.
- L'administration à long terme de Neupogen est également indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Neupogen est commercialisé en France depuis 1991.

Démonstration de la biosimilarité

Les propriétés pharmacocinétiques du produit biosimilaire et du médicament de référence doivent être comparées dans des études incluant des sujets recevant une dose unique de chaque spécialité par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. La pharmacodynamie du produit doit être étudiée chez le volontaire sain.

Il est également conseillé aux laboratoires pharmaceutiques en charge du développement des médicaments biosimilaires au filgrastim de fournir des résultats issus d'une étude clinique comparative dont l'objectif est la réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant une chimiothérapie. La population choisie devra être homogène (type de tumeur, stade de la maladie, chimiothérapie prévue/déjà reçue).

L'obtention de ces données permet alors l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour le filgrastim de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

Ratiograstim et Tevagrastim

(Spécialités identiques commercialisées sous deux dénominations différentes)

La spécialité biosimilaire a été comparée à Neupogen et à un placebo dans le cadre d'une étude principale impliquant 348 patientes atteintes de cancer du sein. L'étude a examiné la durée de neutropénie sévère au cours du premier cycle de la chimiothérapie cytotoxique des patientes. Pour étudier la sécurité du produit biosimilaire, deux autres études ont été effectuées sur des patients présentant un cancer du poumon ou un lymphome non hodgkinien (LNH).

Les traitements avec le produit biosimilaire et Neupogen ont débouché sur des réductions similaires de la durée de neutropénie sévère. Au cours du premier cycle de chimiothérapie (21 jours), les patients traités avec le produit biosimilaire ou avec Neupogen ont présenté une neutropénie sévère de 1,1 jour en moyenne, contre 3,8 jours chez ceux recevant un placebo. Il a donc été démontré que le produit biosimilaire était tout aussi efficace que Neupogen.

L'effet indésirable le plus communément observé sous cette spécialité biosimilaire (chez plus d'un patient sur dix) réside dans les douleurs musculo-squelettiques (douleurs dans les muscles et les

os). D'autres effets indésirables sont observables chez plus d'un patient sur dix, en fonction de la pathologie pour laquelle le médicament est utilisé.

Le CHMP a considéré que Ratiograstim et Tevagrastim présentaient des profils de qualité, de sécurité et d'efficacité comparable à celui de Neupogen. Le CHMP a donc estimé que, comme pour Neupogen, les effets bénéfiques l'emportaient sur les risques identifiés. Une autorisation de mise sur le marché a été accordée pour Ratiograstim à Ratiopharm GmbH, et à Teva Generics GmbH pour Tevagrastim le 15 septembre 2008 dans les mêmes indications que celles de Neupogen.

Zarzio

Quatre études ont été menées pour examiner les niveaux de neutrophiles dans le sang sur un total de 146 volontaires sains traités par Zarzio ou Neupogen. Ces études analysaient les effets de l'administration unique ou répétée de diverses doses de médicaments, soit en injection sous-cutanée, soit en perfusion intraveineuse. Ces études mesuraient principalement le nombre de neutrophiles au cours de 10 premiers jours de traitement. Au cours des études, Zarzio et Neupogen ont induit des augmentations similaires des taux de neutrophiles sanguins chez les volontaires sains. Ce résultat a été jugé suffisant pour démontrer que les bénéfices de Zarzio étaient comparables à ceux du médicament de référence.

L'effet indésirable le plus communément observé sous Zarzio (chez plus d'un patient sur dix) réside dans les douleurs musculo-squelettiques. D'autres effets indésirables sont observables chez plus d'un patient sur dix, en fonction de la pathologie pour laquelle Zarzio est utilisé.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Zarzio à Sandoz GmbH le 06 février 2009 dans les mêmes indications que celles de Neupogen.

Nivestim

Nivestim a été comparé à Neupogen lors d'une étude principale portant sur 279 femmes souffrant d'un cancer du sein traitées par des médicaments anticancéreux. Le principal critère d'efficacité se basait sur la diminution de l'intervalle de temps au cours duquel les patients présentaient une neutropénie grave.

Les études réalisées avec Nivestim ont montré qu'il est comparable à Neupogen. Dans l'étude principale, les patients sous Nivestim souffraient d'une neutropénie grave pendant une période similaire à celle des patients sous Neupogen.

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Nivestim (chez plus d'un patient sur dix) réside dans les douleurs musculo-squelettiques. D'autres effets indésirables sont observables chez plus d'un patient sur dix, en fonction de la pathologie pour laquelle Nivestim est utilisé.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE pour Nivestim à Hospira UK Limited le 8 juin 2010 dans les mêmes indications que celles de Neupogen.

C. Somatotropine

La somatotropine est identique à une hormone de croissance qui favorise la croissance pendant l'enfance et l'adolescence, et influence également la façon dont le corps prend en charge les protéines, la graisse et les glucides. Les médicaments de référence sont Genotropin ou Humatrope.

Démonstration de la biosimilarité

Les propriétés pharmacocinétiques du produit biosimilaire et du médicament de référence doivent être comparées dans une étude incluant des sujets recevant une dose unique de chaque spécialité par voie sous-cutanée. Il est également demandé aux laboratoires pharmaceutiques en charge du développement des médicaments biosimilaires à la Somatotropine de fournir des résultats issus d'au moins une étude clinique randomisée comparative.

L'obtention de ces données permet l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour l'hormone de croissance de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

Omnitrope

Omnitrope a été étudié pour démontrer sa similitude au médicament de référence, Genotropin. Omnitrope a été comparé à Genotropin chez 89 enfants présentant un déficit en hormone de croissance et n'ayant jamais reçu de traitement. L'étude a duré neuf mois; des mesures de la taille, au début et à la fin de l'étude, et de la vitesse de croissance, pendant l'étude, ont été effectuées. Pour étudier la sécurité d'Omnitrope, ce médicament a été administré à 51 autres enfants pendant un an au plus. Au bout de neuf mois, les traitements par Omnitrope et Genotropin ont permis d'obtenir des augmentations similaires en taille et en vitesse de croissance (équivalentes à une augmentation de 10,7 cm par an avec les deux médicaments). Il a donc été démontré qu'Omnitrope est aussi efficace que Genotropin.

Les effets indésirables observés avec Omnitrope étaient de type et de gravité similaires à ceux observés avec le médicament de référence, Genotropin. Les effets indésirables les plus courants (observés chez 1 à 10 patients sur 100) sont, chez l'enfant, des réactions cutanées locales et temporaires au site d'injection, et, chez l'adulte, œdème léger, paresthésie, douleurs articulaires et musculaires et raideurs des membres. De plus, comme avec tous les médicaments à base de protéine, certains patients sont susceptibles de développer des anticorps. Néanmoins, ces anticorps n'ont aucun effet inhibiteur sur la croissance.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE pour Omnitrope à Sandoz GmbH, le 12 avril 2006 dans les indications suivantes :

Omnitrope est utilisé chez l'enfant:

- présentant des troubles de la croissance en raison d'un déficit en hormone de croissance;
- de petite taille en raison d'une insuffisance rénale chronique ou d'un syndrome de Turner;
- de petite taille car il est né petit pour son âge gestationnel et n'a pas rattrapé son retard de croissance à l'âge de quatre ans ou plus tard;
- Syndrome de Prader-Willi; Omnitrope est administré pour améliorer sa croissance et sa composition corporelle (rapport graisse/masse musculaire). Le diagnostic doit être confirmé par un test génétique approprié.

Omnitrope est également utilisé chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance, en tant que thérapie de substitution.

Annexe B :

Réglementation Européenne

Groupe de travail médicaments biosimilaires

Le groupe de travail médicaments biosimilaires (BMWP) fournit des recommandations au CHMP sur les questions cliniques ou non cliniques ayant directement ou indirectement trait aux médicaments biosimilaires. Les travaux du BMWP portent sur les produits déjà autorisés par procédure centralisée reconnaissance mutuelle et ceux en cours d'élaboration ou d'enregistrement. Le groupe travaille en collaboration avec d'autres groupes de travail issus du CHMP, d'autres groupes scientifiques consultatifs et coopère enfin avec l'ensemble des autorités de régulation dans les États membres.

Le BMWP est notamment en charge de la publication de documents communautaires destinés à fournir des conseils aux demandeurs ou titulaires d'AMM, mais également, aux autorités de santé compétentes. Ces recommandations constituent une base harmonisée qui reflète les exigences en matière de démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'un produit et sur laquelle les autorités peuvent s'appuyer, en termes d'évaluation, d'autorisation et de contrôle des médicaments au sein de l'Union Européenne. Ces guides réglementaires sont le résultat d'un travail collégial entre l'EMA et les autorités nationales compétentes.

Groupe de travail avis scientifiques

Un laboratoire peut faire appel aux conseils de l'EMA et/ou à ceux des autorités nationales compétentes, soit au cours du développement initial du médicament, soit avant la soumission d'une demande d'AMM. Le groupe de travail avis scientifiques européen (SAWP) a été établi afin de fournir des recommandations aux laboratoires demandeurs, en particulier pour ce qui concerne le développement de nouvelles thérapies.

Ce groupe d'experts a pour mission de répondre aux questions soulevées par un laboratoire, sur la base des données fournies par ce dernier et des connaissances scientifiques actuelles.

Annexe C :

Produits bio-supérieurs

Alors que les médicaments biosimilaires se positionnent comme des copies de médicaments biologiques, les médicaments dits bio-supérieurs (ou bio-better) sont des médicaments recombinants qui appartiennent à la même classe d'un produit de référence tout en y apportant une amélioration (profil de glycosylation différent, modifications du fragment Fc, augmentation de la demi-vie, baisse de l'immunogénicité par exemple...).

Le processus réglementaire d'enregistrement d'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années d'exclusivité assortie ou non d'une période d'exclusivité commerciale complémentaire de deux ou trois ans (hors médicaments orphelins qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation).