



« Les médicaments biosimilaires à vos marques, prêts, prescrivez ! »

Actes du séminaire

Janvier 2018



« Le jour où le plus grand nombre sera à même, par sa culture et ses connaissances, de choisir lui-même sa vérité, il y a peu de chance pour qu'il se trompe »

Boris Vian 1957

L'organisation, en décembre 2016, d'un séminaire dédié aux médicaments biosimilaires nous était apparue comme un moyen de partager des connaissances solides quant à leurs caractéristiques et d'élaborer une réflexion sur le développement de leur utilisation sans négliger les enjeux économiques considérables que cela implique. Dans l'esprit de poursuivre nos efforts pour ancrer ce débat sur des éléments factuels et solides et de nourrir la réflexion aussi bien des professionnels que des patients nous rassemblons aujourd'hui dans cette brochure les contributions des experts qui sont intervenus à ce séminaire.

Christophe LANNELONGUE

Directeur général - ARS GRAND EST

Sommaire

Editorial	4
<i>Pr J. SIBILIA</i>	
En résumé	5
<i>OMEDIT GRAND EST</i>	
1. Un an après le séminaire, quelles évolutions autour des biosimilaires ?	6
<i>Dr B. GOURIEUX</i>	
2. Enjeux économiques et de santé publique	9
<i>Dr M. BECK</i>	
3. Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?	11
<i>Dr A. MUNOS</i>	
4. Essais en cours et biosimilaires à venir	13
<i>Dr D. LEVEQUE</i>	
5. Les médicaments biologiques similaires (biosimilaires); pourquoi un statut de biosimilaire et pas un statut de générique ?	15
<i>Pr J.H. TROUVIN</i>	
6. Biosimilaires, interchangeabilité et concurrence : regards croisés transatlantiques	26
<i>Pr F. MEGERLIN</i>	

Editorial

Les biomédicaments ont radicalement transformé la prise en charge des rhumatismes inflammatoires et de nombreuses autres maladies aiguës ou chroniques.

Les nouvelles générations de biomédicaments, construites comme des biosimilaires, vont permettre de diffuser ce progrès majeur avec la plus grande équité possible. Ainsi l'objectif de ces biosimilaires est de favoriser l'utilisation optimale des biomédicaments en facilitant leur production et leur distribution au coût le plus juste possible.

L'expérience que nous avons accumulée depuis une vingtaine d'années, date de l'introduction des premiers biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde, nous ont assuré de la formidable utilité de ces molécules dont le rapport bénéfice/risque est maintenant bien établi. Reste à améliorer le rapport coût/efficacité pour donner au plus grand nombre de nos patients l'accès à ces médicaments.

La professionnalisation de la production des biosimilaires, encadrée par une réglementation supra nationale, leur donne une garantie de qualité sans réserve. Ainsi on peut considérer que les molécules princeps et leur biosimilaires sont des formulations bioéquivalentes d'une même molécule (DCI) permettant une prescription sécurisée à nos patients.

Une utilisation réfléchie, la plus large possible des biosimilaires doit s'accompagner d'une meilleure codification des stratégies thérapeutiques en particulier des rotations et peut-être, dans le futur, d'une association de biomédicaments. Grâce aux économies obtenues par ces biosimilaires, commercialisés à un coût de plus en plus réduit, il sera possible d'utiliser les biomédicaments dans des formes plus précoces et peut-être moins sévères. Ce travail de réflexion médical doit absolument être complété par un engagement à former les médecins prescripteurs, les pharmaciens mais aussi les patients. La médecine du futur doit être participative impliquant optimalement nos patients.

Cette vision dynamique et moderne de la médecine de demain doit aussi nous inciter à poursuivre les efforts de recherche de nouvelles cibles, de nouvelles molécules et de nouveaux concepts thérapeutiques car il y a tant de choses à découvrir...tant de choses à faire...avançons ensemble !

Pr Jean SIBILIA

Chef du service de Rhumatologie du CHU de Strasbourg

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Président de la Conférence des Doyens de Médecine

En résumé

Le médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est développé pour être similaire à un médicament biologique existant dont le brevet est échu.

L'utilisation des médicaments biosimilaires est à ce jour encore modeste en France mais en forte progression. Si l'intérêt des médicaments biosimilaires est foncièrement économique, les économies engendrées par leur emploi facilitent l'optimisation de la qualité de la prise en charge des patients.

Le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des biomédicaments bénéficie d'une évaluation exigeante adaptée à leur spécificité. Les médicaments biosimilaires autorisés présentent des niveaux de qualité, d'efficacité et de sécurité strictement comparables à ceux des médicaments de référence. Les médicaments biosimilaires contribuent à élargir les possibilités d'approvisionnement pour pallier aux ruptures d'approvisionnement.

Le développement de leurs prescriptions nécessite un engagement résolu des professionnels. L'information puis l'implication des patients sont également essentielles.

Nombre d'incitations réglementaires, financières et de partage de connaissance sont mises en œuvre pour que les prescriptions de médicaments biosimilaires soient suffisamment importantes afin, à qualité égale, de diminuer la dépense en santé liée aux biothérapies dont le brevet a expiré.

Le Rituximab et le Trastuzumab sont les prochains médicaments à disposer de biosimilaires ce qui représente un enjeu économique conséquent.

La pharmacovigilance, avec les plans de gestion de risques imposés à ces médicaments, le gain de connaissance par la pratique et les données publiées et la multiplication des recueils de données en vie réelle restreignent la portée des risques théorisés d'immunogénéicité croisée entre médicament de référence et biosimilaire. Retenons que l'autorisation de mise sur le marché exige la comparabilité du profil immunogénique entre biosimilaires et médicament de référence.

Précision : Le mot « interchangeabilité » fut initialement utilisé en français en ignorant que le droit américain confère par cette notion une caractéristique au produit, ce qui a induit une confusion clarifiée depuis par l'instruction du 3 août 2017 : il s'agit de changer la prescription d'un médicament biologique par un autre médicament figurant sur la liste des médicaments biosimilaires.

OMEDIT GRAND EST

1. Un an après le séminaire, quelles évolutions autour des biosimilaires ?

Dr Bénédicte Gourieux – Décembre 2017

Chef de pôle Pharmacie-Pharmacologie

CHRU de Strasbourg

Il y a un an, l'OMEDIT, l'Agence Régionale de Santé et l'Assurance Maladie réunissaient des professionnels de santé, des représentants d'associations de patients pour débattre sur le thème des médicaments biosimilaires. Cette journée débat s'inscrivait environ 1,5 ans après la mise à disposition sur le marché français du premier anticorps monoclonal « biosimilaire », un anti-TNF alpha dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques.

Alors que les premiers médicaments biosimilaires (facteurs de croissance de l'hématopoïèse) étaient prescrits depuis près de 10 ans en France, les questions soulevées à ce moment-là portaient davantage sur la sécurité des patients et leur acceptation face à des positions analysées comme prudentes des tutelles et des professionnels de santé quant au concept « d'interchangeabilité » de ces médicaments biologiques dans le cadre des pathologies inflammatoires chroniques. Le recours aux médicaments biosimilaires dans le cadre de l'initiation de cette thérapeutique ne faisait alors plus débat.

Pourtant, dans un système de santé dont la soutenabilité financière et le respect de ses fondements (ie accès et équité des soins) demeurent toujours un véritable enjeu, les médicaments biosimilaires (médicaments biologiques similaires aux médicaments biologiques de référence) permettent d'ouvrir le marché et de diminuer le prix des médicaments biologiques et de faciliter l'accès aux patients.

La terminologie « interchangeabilité » conduit à de nombreuses interprétations par les professionnels qu'ils soient médecins ou pharmaciens, et donc de justes interrogations de la part des patients. Une définition de l'interchangeabilité revêt de ce qui est interchangeable, « c'est-à-dire ce qui peut être changé l'un pour l'autre en parlant des éléments par exemple d'un mécanisme ».

Dans cette incertitude linguistique, la conférence du Pr Megerlin et son retour d'expérience transatlantique a replacé lors de cette journée le sens du terme interchangeabilité en nous relayant le contexte américain : aux Etats-Unis, l'interchangeabilité désigne la caractéristique d'un produit alors qu'en France, le concept a pris la signification d'un acte professionnel. Quant à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), elle définit l'interchangeabilité comme un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire et qui doit tenir compte de l'intérêt du patient.

Dès lors et, comme tout autre traitement médicamenteux prescrit, une information coordonnée entre les différents professionnels de santé sur le médicament biosimilaire lui-même reste fondamentale pour permettre la meilleure compréhension et adhésion du patient. Les échanges entre les différents participants avaient à nouveau pointé le rôle élémentaire et prioritaire de l'information auprès des patients, citoyens et usagers pour une prescription « assumée » des médicaments biosimilaires ».

Depuis, les études scientifiques de sécurité et d'interchangeabilité ont été communiquées (1-2) et ont apporté des données supplémentaires sur les médicaments biosimilaires. L'évolution du cadre législatif notamment au travers de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017 a par ailleurs modifié les règles relatives au recours aux médicaments biosimilaires. L'article L.5125-23-2 du Code de la Santé Publique rend aujourd'hui possible le remplacement à tout moment du traitement d'un médicament biologique par un médicament biologique similaire. L'ANSM établit et tient à jour la liste de référence des groupes biologiques similaires, regroupant l'ensemble des médicaments biologiques de référence et leur biosimilaires.

Plus récemment, l'instruction N°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/144 du 3 Août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements précise notamment les conditions de prescription des médicaments biosimilaires et repositionne les conditions de traçabilité et d'information du patient pour tous les médicaments biologiques y compris les médicaments biosimilaires. Les enjeux se situent également au niveau de la diversité des présentations disponibles et de la sécurité d'approvisionnement du marché global. Différents types d'actions sont proposées pour promouvoir le recours aux médicaments biosimilaires en milieu hospitalier et en ambulatoire. Elles visent également l'information et la formation des professionnels de santé et la mise en place de stratégie de prescription.

Ce positionnement commun des tutelles engage la convergence entre toutes les positions : celles des professionnels, celles des associations de patients. Le patient en sera le principal bénéficiaire en termes de compréhension de ces médicaments biologiques et de la confiance accordée à l'ensemble des médicaments biologiques.

En pratique, comment évolue la pratique en établissement de santé ?

Le retour d'expérience en établissement de santé dépend naturellement de la mobilisation des professionnels médecins et pharmaciens dans leur champ de compétences.

Au niveau de notre centre hospitalo-universitaire, nous avons depuis plusieurs années une expérience très positive avec les médicaments biosimilaires des facteurs de croissance de l'hématopoïèse, ces médicaments étant référencés dans le livret thérapeutique. Pourtant, le développement de la prescription du premier anticorps monoclonal « biosimilaire » a mobilisé une certaine énergie : elle a été très progressive, les prescripteurs ayant parfois quelques réticences et étant face à des patients ayant une information non structurée parfois divergente et potentiellement inquiets d'un changement de leur médicament biologique par un médicament biosimilaire.

Des actions régulières à différents niveaux ont été d'emblée mises en place pour les médecins des différentes disciplines : communication, politique de prescription définie au sein de la COMEDIMS, information des prescripteurs, rencontre des prescripteurs. Une plaquette d'information destinée au patient a été conçue et est en cours de mise en place.

L'implication forte des pharmaciens auprès des prescripteurs et des patients lors de la pratique de la pharmacie clinique ont permis de faire progresser la prescription des médicaments biosimilaires dans notre établissement. Nous avons également accompagné cette démarche par la mise en place de travaux collaboratifs universitaires avec les prescripteurs au travers du développement du suivi

thérapeutique de ces prises en charge. L'information et l'accompagnement a été réalisé également au niveau des professionnels soignants exerçant dans les hôpitaux de jour.

Aujourd'hui, l'expérience capitalisée avec ce premier anticorps monoclonal biosimilaire facilite le recours à tous les médicaments biosimilaires disponibles sur le marché. Les actions actuelles visent la prescription de biosimilaires dans le cadre du suivi des PHMEV, en étant attentifs à l'ensemble des prescripteurs : prescripteurs hospitaliers et prescripteurs libéraux. Coordination et parcours de soin alimentent nos travaux.

En quelques mots,

Dans notre environnement aujourd'hui challengé par les contraintes économiques et engagé dans la mesure de la pertinence et de l'efficacité des soins, la prescription des médicaments biologiques et biosimilaires nécessite une coordination entre professionnels et patients. Les dernières données et informations scientifiques collectées doivent continuer à enrichir la réflexion scientifique de chaque professionnel.

Références :

1. 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*. juin 2017;389(10086):2304-16.
2. Patient-centered drug manufacture. *Nat Biotechnol*. 7 juin 2017;35(6):485-485.

2. Enjeux économiques et de santé publique

Dr Morgane Beck - Décembre 2017

Chargée de projet, Cellule politique régionale du médicament et des produits de santé

ARS Ile-de-France

La mise sur le marché des médicaments biosimilaires offre un nouveau levier de maîtrise des dépenses en santé. Ces médicaments, commercialisés lorsque viennent à échéance les brevets des médicaments biologiques dits de référence, stimulent la concurrence et permettent d'envisager des diminutions substantielles des coûts de prise en charge des patients, tant à l'hôpital qu'en ville, tout en garantissant des niveaux de qualité, d'efficacité et de sécurité strictement comparables. Compte-tenu de l'arrivée progressive de nouveaux médicaments biosimilaires, les enjeux d'efficience sont réels pour notre système de santé, en témoignent l'instruction ministérielle du 03 août 2017, l'article 35 du PLFSS 2018 et l'annonce d'un plan biosimilaires 2018-2022 par la Ministre de la santé.

Les économies réalisées contribuent à optimiser la qualité de la prise en charge des patients en améliorant l'accès à l'innovation et en permettant de traiter une majorité de patients sans dépenser plus d'argent. Le montant et la pérennité des économies réalisées dépendent étroitement de l'adhésion des professionnels de santé ainsi que des patients à la démarche d'utilisation des médicaments biosimilaires. Aujourd'hui, plusieurs types d'incitations à l'utilisation des médicaments biosimilaires sont mis en place en France. Il s'agit d'incitations réglementaires, financières, et par le gain de connaissances et/ou d'expérience. Ces incitations sont le plus souvent positives et non des mesures coercitives.

Ainsi, des **indicateurs nationaux** portant sur la part d'achat et sur la prescription de médicaments biosimilaires sont **intégrés aux contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES)**. Ces indicateurs portent tant sur la prescription intra-hospitalière que sur les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Par ailleurs, les dispositifs de l'écart médicament indemnisable (EMI) et de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) permettent aux établissements de santé et aux médecins de ville, respectivement, de percevoir une rémunération complémentaire dont l'importance dépend de leur effort de prescription. Différents canaux de communication permettent aujourd'hui de relayer une information pertinente et actualisée sur les médicaments biosimilaires, adaptée aux publics concernés. L'Agence européenne du médicament (EMA) a publié dès 2005 les premières recommandations relatives aux médicaments biosimilaires. Depuis, plusieurs supports de communication ainsi que de nombreux articles scientifiques ont paru. L'EMA et la Commission Européenne ont publié en mai 2017 un guide d'information à l'attention des professionnels de santé, et la Haute autorité de santé (HAS) en novembre 2017 une fiche de bon usage consacrée au sujet. D'autres actions de formation et d'information sont organisées, à l'initiative des Agences régionales de santé (ARS) des OMEDIT et de l'Assurance maladie notamment. Le sujet des médicaments biosimilaires est également de plus en plus fréquemment abordé lors de congrès scientifiques. Des supports d'information à destination des patients ont également été produits.

L'utilisation des médicaments biosimilaires est à ce jour encore modeste en France, bien qu'ayant entamé une forte progression. À notre sens, cette utilisation sera largement **favorisée** :

- en luttant contre la désinformation et en généralisant les initiatives ayant pour ambition le **gain de connaissances et d'expérience** au sujet des médicaments biosimilaires : formation initiale et continue des professionnels de santé, documentation à destination des prescripteurs et des patients, communication grand public, mise en place de registres de suivi,... ;
- en clarifiant la **réglementation** en vigueur traitant des principes d'**interchangeabilité** et de substitution des médicaments biosimilaires en France ;
- en mettant en place des **objectifs de prescription régionaux ou nationaux**, et en favorisant la **mise en œuvre d'incitations financières** : ROSP et dispositifs de refléchage.

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

Dr Audrey Munos – Mars 2017

Groupe IMT, Coordinatrice Scientifique et Pédagogique du Bio³ Institute

L'offre thérapeutique a évolué au cours des 30 dernières années pour traiter des pathologies chroniques comme les nombreux cancers, les maladies inflammatoires, les maladies métaboliques... Les « biothérapies » ont fait leur entrée dans le *porte folio* et le vocabulaire des médecins à la fin du XX^e siècle avec de nouvelles molécules issues des biotechnologies. Ces médicaments biologiques, qualifiés aujourd'hui plus fréquemment de biomédicaments, sont d'après leur définition produits dans des systèmes vivants par des procédés de fabrication contrôlés. 200 biomédicaments environ sont commercialisés dans le monde aujourd'hui et 800 sont en développement avec une croissance importante dans le domaine des anticorps monoclonaux, les vaccins représentant la plus grande proportion de biomédicaments prescrits.

Biosimilaires : quelles différences avec les médicaments génériques ?

Lorsque la question de la définition du terme « biomédicament » est posée au *quidam* dans la rue, la réponse principale s'appuie sur le préfixe « -bio » et entraîne la réflexion vers le terrain de l'agriculture biologique et du « sans pesticide ». Souvent, une mimique de scepticisme apparaît sur le visage de la personne questionnée, car dans l'esprit de tout un chacun, médicament est synonyme de « chimique », ce qui n'est pas biologique, à moins de se rapprocher de l'homéopathie et de l'extraction de molécules -souvent chimiques- dans les plantes.

Il est compliqué d'expliquer rigoureusement à un patient ce qu'est un biomédicament sans parler du procédé de fabrication et du passage par une production de la molécule par des cellules vivantes génétiquement modifiées.

Alors **comment parler du biosimilaire ?** La définition complexe du Conseil de Santé Publique est à simplifier, mais pas trop : il ne faut pas en particulier parler de générique même si dans les faits ces biomédicaments sont des copies autorisées après la chute du brevet d'un biomédicament de référence, comme le sont les génériques de médicaments chimiques de référence. Similarité n'est pas identité, ce qui peut faire peur. Comme pour les biomédicaments, le terme a été choisi en référence au procédé de fabrication de ces nouvelles molécules. En effet, l'utilisation du vivant induit de la variabilité qui doit être maîtrisée, ce qui est obligatoire selon la réglementation de la production de médicaments issus des biotechnologies.

L'ANSM dans son dernier rapport sur les biosimilaires (mai 2016) ne retient plus la position d'exclusion formelle de toute interchangeabilité en cours de traitement, qui était sienne en 2013, en s'appuyant sur « *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* ». Cependant en conclusion, l'agence règlementaire française « *incite à respecter les conditions suivantes : 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...* »

Pourquoi le sujet des biosimilaires est-il d'actualité ? On peut se poser la question alors qu'ils sont prescrits depuis déjà 10 ans en France. L'arrivée du premier biosimilaire d'anticorps monoclonal, un anti-TNF α pour le traitement de pathologies inflammatoires chroniques, a soulevé des questions sur la maîtrise de la sécurité des patients au vu de la complexité de la molécule, par rapport aux médicaments biologiques copiés jusqu'en 2015 (erythropoïétines, facteurs de croissance hématopoïétiques). Cette complexité a fait peur, et les enjeux économiques importants dans le domaine des anticorps thérapeutiques a amplifié le phénomène. Ces questions ont permis aux experts interrogés de préciser que les biosimilaires font l'objet, pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, comme tout nouveau biomédicament, d'une évaluation très exigeante par les autorités compétentes (EMA, FDA, entre autres). L'exercice de comparabilité demandé au producteur de biosimilaire consiste à comparer la molécule nouvellement produite à plusieurs échantillons de différents lots de la molécule de référence qu'il copie. Le choix des critères analysés, ou attributs de qualité des molécules, n'est pas laissé au hasard et fait l'objet d'une validation par les autorités également.

L'avantage économique du biosimilaire ne serait pas possible sans une procédure d'autorisation allégée par rapport au médicament de référence, comme cela est le cas pour les génériques. Cependant, le principe de précaution prévalant, les risques immunogènes des biomédicaments étant avérés, une seule phase d'essais cliniques de démonstration de la bioéquivalence n'a pas été jugée suffisante. Une phase 3 est nécessaire dans une indication pour démontrer une équivalence d'efficacité et un panel d'effets secondaires et d'une immunogénicité comparable. Le choix de l'indication est réalisé avec soin en vue d'une extrapolation dans les autres indications du biomédicament de référence (le principal critère étant un mode d'action identique dans les différentes indications candidates à l'extrapolation).

D'ici 2020, ce seront 5 nouveaux biosimilaires d'anticorps monoclonaux qui seront disponibles sur le marché des médicaments français, plus seulement administrés à l'hôpital mais disponibles également en officine. Seront-ils alors acceptés dans le paysage thérapeutique ?

Pour atteindre cet objectif, des **outils d'information à destination des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sont développés** afin de donner confiance dans les biosimilaires à tous les niveaux d'utilisation de ces biomédicaments finalement comme les autres.

4. Essais en cours et biosimilaires à venir

Dr Dominique Levêque – Mai 2017

*Pharmacien hospitalier, service de Pharmacie-stérilisation,
CHRU de Strasbourg*

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques similaires aux médicaments biologiques de référence (ou princeps). Ils permettent d'ouvrir le marché (introduction de la concurrence) et *in fine* de diminuer le prix des médicaments biologiques et de faciliter l'accès aux patients.

En Europe, les médicaments biosimilaires font l'objet d'un développement clinique allégé par rapport au médicament biologique de référence en termes de critères de jugement clinique et bénéficient d'une extrapolation des indications. De plus, le médicament biosimilaire garde la même dénomination commune internationale (DCI) et les mêmes mentions légales que le médicament de référence.

Début décembre 2016, 26 spécialités biosimilaires correspondant à 8 DCI étaient commercialisées en Europe. Concernant les futurs candidats à une démarche biosimilaire (brevets échus) figurent des spécialités parmi les plus vendues au monde : le rituximab et le trastuzumab.

Le **rituximab** est un anticorps monoclonal qui vise l'antigène lymphocytaire CD20. Le rituximab est commercialisé depuis 1997 aux Etats Unis et depuis 1998 en Europe. Dans sa formulation intraveineuse, il compte 7 indications (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde principalement). Le rituximab est administré en milieu hospitalier, majoritairement en association. Il existe également en Europe une formulation sous cutanée, plus récente, qui n'est pas concernée par la démarche biosimilaire.

Plusieurs laboratoires développent des biosimilaires du rituximab intraveineux. Le rituximab CT-P10 (Celltrion) a été comparé au rituximab princeps, en association à une chimiothérapie, chez 121 patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité (*Coiffier, ASH 2016, abstract 1807*). Le but de cet essai randomisé était de comparer au cycle 4 (soit à la douzième semaine) la tolérance et le profil pharmacocinétique de l'anticorps monoclonal. Les profils cinétiques (aire sous la courbe des concentrations plasmatique en fonction du temps ou ASC, pic plasmatique) et de tolérance étaient comparables dans les 2 bras (biosimilaire et princeps).

Le CT-P10 a également été comparé au rituximab princeps chez 153 patients atteints d'une polyarthrite prétraitée (*Yoo, Ann Rheum Dis 2016, 65 :1736*). Les patients recevaient à J1 et J15 le rituximab (CT-P10 ou princeps) à la posologie fixe de 1 g en association au méthotrexate. Les profils cinétique étaient similaires (ASC et pic après la 2^{ème} injection) ainsi que l'activité évaluée à la semaine 24. La tolérance liée à la perfusion et la présence d'anticorps anti-rituximab (autoanticorps) étaient comparables dans les 32 groupes (18%).

Le rituximab GP2013 (biosimilaire de chez Sandoz) a fait l'objet d'une étude de phase 3 multicentrique, randomisée en double aveugle chez 629 patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité (*Jurczak, ASH 2016, abstract 1809*). Le rituximab (375 mg/m²) était associé à une

chimiothérapie et était administré toutes les 3 semaines pendant 8 cycles. Les taux de réponses objectives (critère principal) étaient comparables (87% dont 14% de réponses complètes). La pharmacocinétique et la tolérance étaient similaires. L'étude de la survie est en cours.

Le **trastuzumab** est un anticorps monoclonal anti HER2 ou ERBB2 indiqué dans les traitements du cancer du sein et du cancer de l'estomac HER2 positifs. Il est commercialisé depuis 1998 aux Etats Unis et depuis 2000 en Europe. Le trastuzumab est administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier, majoritairement en association. Comme pour le rituximab, il existe une formulation sous cutanée qui reprend une partie des indications intraveineuses.

Plusieurs biosimilaires intraveineux sont en développement. Le DMB-3111 (Meiji Seika/Dong-A Socio) a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique comparative avec le trastuzumab princeps chez 70 hommes volontaires sains (l'homme est choisi pour préserver les femmes d'une éventuelle exposition à des autoanticorps). Les 2 formulations de trastuzumab étaient administrées par voie intraveineuse, en dose unique, à la dose de 6 mg/kg (*Morita, BioDrugs 2016,30 :17*). Aucune différence significative n'était observée en ce qui concerne les profils cinétiques (évalués sur 70 jours) et la tolérance. La présence d'anticorps anti-trastuzumab n'a pas été détectée.

Une étude comparant les formulations européenne et américaine du trastuzumab princeps avec le SB3 (trastuzumab de chez Samsung Bioepis) a donné des résultats similaires chez 109 hommes volontaires sains (absence de différence cinétique et de tolérance) (*Pivot, Clin Ther 2016,38 :1665*).

Un essai clinique multicentrique randomisé de phase 3 a comparé le trastuzumab MYL-14010 (Mylan) au trastuzumab princeps en association à un taxane chez 458 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif (*Rugo, JAMA 2017,317 :37*). Le taux de réponses objectives à 24 semaines (critère principal) était de 69.6% dans le bras biosimilaire et de 64% dans le bras princeps (différence non significative). Les survies globales (critère secondaire) étaient comparables à 48 semaines (> 85% dans les 2 bras). Les tolérances et la présence d'autoanticorps (5.9 – 8.9%) étaient également similaires.

Depuis, le premier biosimilaire du rituximab (Truxima®, Celltrion) a obtenu l'AMM européenne (20 janvier 2017). En septembre 2017, les formulations biosimilaires de rituximab et de trastuzumab feront l'objet d'un examen de la part de l'OMS pour être intégrées dans la liste des médicaments essentiels, le but étant de favoriser l'accès dans les populations défavorisées (*Editorial, Lancet 2017,389 :1860*).

5. Les médicaments biologiques similaires (biosimilaires); pourquoi un statut de biosimilaire et pas un statut de générique ?

Pr Jean-Hugues Trouvin – Février 2017

*PU-PH, Université Paris Descartes, Département Innovation pharmaceutique AP-HP,
Ex-Président du groupe de travail des produits biologiques (BWP) de l'EMA,
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Cette présentation a pour objectifs i) de rappeler les caractéristiques des médicaments biologiques qui justifient pourquoi la stratégie du « médicament générique », bien connue depuis de nombreuses années pour les médicaments chimiques, et qui repose sur la seule démonstration d'une bioéquivalence pharmacocinétique, entre la copie et le médicament de référence, n'est pas transposable, pour des raisons de sécurité et d'efficacité, aux médicaments biologiques et ii) de proposer quelques premières réponses aux différentes questions que soulève aujourd'hui, en termes de pratiques professionnelles, l'arrivée sur le marché des premières « copies » des médicaments biologiques.

Dans une première partie, nous rappellerons les principales caractéristiques des médicaments biologiques et les défis scientifiques auxquels sont confrontés les développeurs ainsi que les fabricants et contrôleurs de ces médicaments. Ces contraintes scientifiques sont la cause de la création du concept de « médicament biologique similaire » (raccourci en « biosimilaire ») qui sera présenté dans la deuxième partie, tandis que les questions que soulève actuellement la mise en application de ce statut et notamment celles sur l'extrapolation des indications et sur la stratégie de primo-prescription avec un biosimilaire ou d'un relais de traitement avec le biosimilaire, pour un patient préalablement traité par le médicament de référence, seront évoquées en troisième et dernière partie.

1 Généralité sur les médicaments biologiques

1-1 Définition et principales caractéristiques des médicaments biologiques

Le médicament biologique est défini par la directive 2001/83 (1) dans son annexe 1, partie I : « *Le médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou qui en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité [profil qualité, y inclus les impuretés, les variants, les produits de dégradation, etc.] nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ».... Cette définition confirme le fameux dogme selon lequel une substance biologique est en partie décrite par son procédé d'obtention ou encore illustre le fameux adage selon lequel le « *procédé fait le produit* ».

La classification comme médicament biologique entraîne au plan réglementaire l'application de critères d'évaluation spécifiques du profil qualité, compte tenu de la complexité moléculaires des substances et des procédés d'obtention. Avec les produits biologiques, la qualité finale du

médicament et sa reproductibilité inter-lots sont plus difficiles à maîtriser et à démontrer qu'avec les médicaments chimiques.

1-2. Les spécificités moléculaires des médicaments biologiques (2)

Les substances actives d'origine biologique présentent une série de caractéristiques tant au plan structure moléculaire que de leur procédé d'obtention qui les distinguent des substances actives d'origine chimique. On peut distinguer quatre grands points spécifiques qui seront source de risque de « non qualité » dont découleront des risques de non efficacité, voire des risques d'effets secondaires, et notamment d'immunogénicité.

1-2.a Les substances biologiques sont des macromolécules complexes

La masse moléculaire des substances actives biologiques va de plusieurs dizaines à la centaine de kilodaltons, qu'il faut comparer à la masse moléculaire des principes actifs chimiques qui est de l'ordre de la centaine de daltons. Une telle masse décrit des structures moléculaires complexes qui ne sont pas accessibles par la synthèse chimique et nécessitent donc le recours à une source biologique (un système vivant) pour les produire (cf. définition initiale). Ces macromolécules sont essentiellement représentées par la classe des protéines (hormones, cytokines, facteurs de croissance, anticorps monoclonaux) avec quelques représentants de glycanes complexes (héparine, héparines de bas poids moléculaire). Elles ont une organisation spatiale en trois dimensions qui doit être conservée pour le maintien de l'activité biologique, alors que les molécules d'origine chimique sont de structure plane avec une flexibilité très réduite et contrainte.

Pour les protéines (qui forment une grande majorité des principes actifs biologiques), en sus de la structure moléculaire initiale, il faut mentionner des attributs complémentaires qui interviennent lors de leur synthèse *in vivo* et qui sont appelés des étapes "post-traductionnelles" (phénomènes de glycosylation, sulfatation, amidation, ponts disulfures, etc.). Ces modifications post-traductionnelles complexifient encore la structure finale des substances biologiques d'intérêt. Ces modifications vont conduire à une diversité/variabilité des molécules produites. On parle alors de la "micro hétérogénéité" et d'une répartition des « isoformes » des protéines glycosylées. Ainsi, au sein d'un lot de production, et en fonction des conditions de culture (cf. infra), on observera la présence de différentes « isoformes » et de « variants » d'une même structure protéique. La répartition qualitative et quantitative en ces isoformes ou variants sera naturellement variable entre les lots de production et il faudra fixer des limites de variabilité (encadrées et contrôlées par la maîtrise des procédés) afin de garantir pour chaque lot le même niveau d'activité biologique et de sécurité d'emploi. Ainsi, le concept de "molécule unique", qui est classiquement appliqué aux substances chimiques, ne peut pas s'appliquer aux substances biologiques pour lesquelles il est plus exact d'évoquer une "population moléculaire" de la molécule d'intérêt. Une grande partie des enjeux et défis des médicaments biologiques réside ainsi dans la maîtrise du profil moléculaire, de sa variabilité intrinsèque et de sa reproductibilité à chaque campagne de production. Cette constance dans le profil de qualité est importante car elle conditionne deux paramètres importants du profil clinique :

- Le profil d'efficacité et la réponse thérapeutique, dépendantes du respect de la structure tridimensionnelle de la molécule, du respect de son profil de glycosylation le cas échéant et globalement du maintien de ses attributs qualité. Ainsi, un profil de glycosylation différent ou une protéine mal glycosylée ou partiellement dégradée lors de la purification ou de la mise en forme pharmaceutique peut présenter une moindre efficacité qui pourrait ne pas être

détectée par les méthodes analytiques appliquées lors des contrôles sur chaque lot de médicament.

- Le profil de sécurité, et surtout le risque de réaction immune : ces macromolécules sont des substances pouvant être immunogènes, ce d'autant que la molécule exogène diffère des motifs « du soi » (cf. infra).

1-2.b Les substances biologiques nécessitent pour leur obtention des procédés de production complexes

Une substance biologique étant de structure complexe (cf. supra) ne peut pas être obtenue par voie de synthèse chimique et il faut recourir à un "système vivant" (source biologique) pour l'obtenir soit par extraction/purification à partir de tissus ou fluides animaux ou humains, ou par les procédés de "biotechnologie" (utilisation d'organisme génétiquement modifiés pour exprimer des protéines d'intérêt thérapeutique de séquence humaine). Cette source biologique est elle-même soumise à la "variabilité du vivant" et induira donc une certaine variabilité dans le profil de qualité du produit issu de ce procédé complexe. Chaque système de production apportera ses causes de variabilités et conduira à un profil qualité, fonction du procédé (comme l'indique la définition). Et *in fine*, comme précisé plus haut, toute différence dans un procédé de production (par exemple entre deux fabricants proposant la même molécule biologique) peut éventuellement avoir des conséquences notables sur le profil qualité, qu'il faudra valider en terme d'impact sur les profils d'efficacité et de tolérance.

1-2.c Les macromolécules complexes sont difficiles à analyser pour évaluer leur niveau de qualité (dont la pureté, l'activité)

Un troisième élément à prendre en compte est celui de la difficulté à caractériser, analyser et contrôler les nombreux paramètres de qualité qui décrivent et vérifient, pour chaque lot de production, le profil de la « population moléculaire » décrite ci-dessus. Le contrôle avant libération de chaque lot de médicament destiné à l'usage clinique doit s'attacher à valider ces différents attributs qualité, qualitativement et quantitativement. Une seule méthode analytique est insuffisante à contrôler la totalité du profil et il va falloir utiliser, comme le précise la définition Européenne « une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques... », ce d'autant que malgré les progrès des méthodes d'analyses, certaines parties de la molécule restent inaccessibles à l'analyse des méthodes utilisées en routine et à la détection de petites différences qui peuvent intervenir ponctuellement d'un lot de production à un autre. Ces différents éléments conduisent à considérer que chaque lot présente une certaine « variabilité intrinsèque » qui ne peut être ni prédite ni vérifiée, et que seule la maîtrise du procédé (que le fabricant ne peut acquérir qu'au fil des années de production et de commercialisation) permet de garantir que la variabilité inter-lot n'excédera pas une certaine limite. Cette problématique d'analyse se retrouve également dans l'exercice de « comparaison » des profils de qualité du médicament de référence et du médicament biosimilaire (cf. paragraphe 3).

1-2.d Macromolécules et potentiel immunogène

Tandis que les petites molécules chimiques sont connues pour ne pas être immunogénique, c'est à dire de ne pas provoquer de réaction anticorps par le système immunitaire du patient receveur, les macromolécules sont, au contraire, connues pour provoquer une réponse immunitaire anticorps si la molécule présentée est considérée comme du "non soi" par le patient. Ainsi, pour un médicament biologique, le potentiel immunogène doit être vérifié lors de l'administration à l'Homme car toute

réaction immune pourrait entraîner des effets indésirables allant de la perte d'activité (développement d'anticorps neutralisants) à des réactions d'intolérance (anaphylaxie, hypersensibilité notamment), même si l'apparition d'anticorps n'entraîne pas systématiquement une perte d'activité ou des réactions d'intolérance. A cette immunogénicité intrinsèque, le plus souvent déjà largement documentée par l'expérience clinique acquise avec le médicament de référence, s'ajoute le risque d'une « néo-antigénicité » provoquée par l'apparition de nouveaux motifs antigéniques sur la molécule, suite à une modification du profil moléculaire, le plus fréquemment due à une réaction de dégradation ou de mauvaise manipulation et conservation du médicament. Ce risque ne peut pas toujours être détecté par les méthodes analytiques courantes (cf. point 1-2.c) mais sera en revanche détecté par l'organisme des patients traités, avec la possibilité d'induire une rupture de la tolérance immune, initialement développée vis à vis du médicament précédemment administré et que le système immunitaire du patient avait toléré avec les lots précédents (l'exemple des cas d'érythroblastopénie induits par l'érythropoïétine (EPREX®) après un changement dans sa formulation galénique chez des patients traités, sans aucun effet secondaire depuis plus de 5 ans par EPREX) .

En résumé, une substance biologique se distingue, par rapport à un principe actif d'origine chimique, par sa structure complexe et micro-hétérogène, son procédé de production complexe et par la complexité des méthodes de contrôle à mettre en œuvre pour détecter tout défaut qualité qui pourrait être générateur d'effets secondaires. Tous ces facteurs de complexité aboutissent à un niveau de « variabilité » entre les lots, qu'il faut pouvoir maîtriser afin de s'assurer de l'absence d'impact sur le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi (notamment le risque immunogénique) lorsqu'un médicament biologique est administré au patient.

2. Le médicament biologique "de référence" et le médicament biologique "copie"

Compte tenu de ces différents défis technologiques qui caractérisent les médicaments biologiques au regard de la maîtrise de leur qualité, qui va elle-même conditionner le profil d'efficacité et de sécurité/tolérance en clinique humaine, la Commission Européenne a été confrontée à un dilemme réglementaire lorsqu'à la fin des années 90s, une société pharmaceutique a demandé à pouvoir enregistrer, selon la procédure d'AMM des médicaments génériques (donc dossier allégé) une copie d'une protéine recombinante ayant reçu l'AMM en 1988.

En effet, le droit du médicament « copie » est un droit créé par la réglementation pharmaceutique et qui permet d'envisager une AMM « générique » après les 10 ans d'exploitation de l'AMM initiale (et lorsque la substance active a perdu son brevet de protection) avec dépôt d'un dossier simplifié d'enregistrement. Toutefois, comme explicité plus haut, les médicaments biologiques présentent des caractéristiques moléculaires qui rendent leur « copie » relativement difficile, voire impossible. Et l'expérience a aussi montré qu'un médicament biologique de mauvaise qualité pouvait être responsable d'une moindre efficacité clinique, voire de déclencher des effets secondaires notamment immunologiques. Aussi, alors que le droit à la « copie » doit pouvoir être appliqué, il est fondamental que les règles de qualité et sécurité opposables à tout médicament soient aussi garanties pour les patients susceptibles de recevoir ces copies de médicaments biologiques.

Pour résoudre ce dilemme, la Commission Européenne, tout en respectant l'approche « dossier simplifié » pour un médicament copie, va introduire dans la législation pharmaceutique, par la

directive 2007/27 modifiant la directive 2001/83, la notion de médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence.

2-1 Origine du concept et définition du médicament biosimilaire

Le médicament dit "biosimilaire" correspond à un médicament biologique déclaré comme similaire par rapport à un médicament biologique dit "de référence" (3) pour lequel il aura été prouvé, par un plan de développement adapté, que son profil qualité, sécurité et efficacité est "similaire" au profil du médicament de référence. Une "copie" de molécule biologique ne pouvant être strictement identique mais seulement "similaire" au produit de référence, pour des raisons de différence de source biologique et de procédé de fabrication (cf. supra), elle est qualifiée de "biosimilaire" par contraction du terme officiel donné dans l'article 10-4 de la directive 2001/83 (1) de "médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence".

La Commission européenne et ses groupes d'experts ont proposé, pour permettre la mise en œuvre du statut de "biosimilaire", le concept de comparabilité qui est une approche intermédiaire à celle du médicament générique : *"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"*. Cette formulation réglementaire permet de faire une nette distinction entre un médicament générique et un médicament biosimilaire et explicite que le plan de développement d'un médicament biologique similaire devra être plus étayé que le développement d'un médicament générique (lequel est essentiellement fondé sur l'identité de la molécule chimique et les preuves de bioéquivalence), notamment pour tenir compte de la variabilité intrinsèque de ces molécules complexes.

Comme le précise l'Agence européenne du médicament (EMA), « *Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est développé pour être similaire à un médicament biologique existant (le «médicament de référence»).* Les biosimilaires sont à distinguer des génériques, qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leur médicament de référence » (4).

2-2 Le développement d'un biosimilaire en vue de l'octroi d'une AMM

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament biosimilaire doit répondre aux requis de l'article 10-4 de la directive susmentionnée selon lequel « *...les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis...* »

Le développement d'un médicament biosimilaire doit procéder par étapes successives en commençant par une première partie, principale et essentielle, portant sur les aspects dits de « qualité pharmaceutique » par lesquels le développeur devra établir et décrire son procédé de production, de purification et la stratégie de contrôle qualité de la substance active et du produit fini, afin de montrer qu'il est capable de produire de façon reproductible, et selon des normes de qualité acceptable, la molécule d'intérêt thérapeutique "copie". Celle-ci doit ensuite être comparée à la

molécule "de référence" afin de montrer que, dans ces nouvelles conditions de production, la molécule "copie" est similaire à la molécule de référence. Cet exercice de comparaison s'attachera à rechercher toutes les différences possibles sur tous les attributs qualité dont dépend le profil de pureté et d'activité biologique (5).

Cet exercice de comparaison doit faire appel à toute la batterie des méthodes analytiques évoquées précédemment, avec des méthodes analytiques spécifiques et sensibles pour estimer le niveau de "similarité" entre le biosimilaire et la molécule de référence. Les textes réglementaires (3, 5) précisent clairement qu'il n'est pas attendu que les attributs de qualité du biosimilaire soient identiques à ceux du médicament de référence. En effet, si le procédé de production fait appel à une source biologique différente (par exemple la cellule productrice est d'une lignée cellulaire d'une autre espèce animale) les impuretés issues du procédé seront, *de facto*, différentes qualitativement et quantitativement. Cette situation peut être évoquée pour de nombreuses autres caractéristiques moléculaires telles que le profil de glycosylation ou le taux de variants peptidiques sur les extrémités N- et C-terminales, notamment pour les anticorps monoclonaux, comme le mentionne le rapport public d'évaluation des dossiers biosimilaires Inflectra®/Remsima®, premier exemple d'une AMM biosimilaire octroyée à la copie d'un anticorps monoclonal (infiximab, Remicade®) (6).

Une fois la copie comparée à la molécule de référence en termes d'attributs qualité physico-chimiques et biologiques, et les différences moléculaires identifiées, le plan de développement non clinique et clinique du biosimilaire devra être adapté en fonction de ces différences, afin de démontrer qu'elles n'impactent pas le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi. Selon la note explicative publiée par l'EMA (7), les études non cliniques et cliniques seront essentiellement comparatives entre la molécule de référence et le candidat biosimilaire, intégrant le suivi de paramètres pharmacodynamiques, pharmacocinétiques pertinents, tant dans des approches *in vitro* ou expérimentales animales que dans une ou des études cliniques de pharmacologie/pharmacocinétique, voire une étude clinique d'efficacité, portant sur l'indication clinique la plus sensible afin d'être dans les meilleures conditions expérimentales pour détecter des différences d'efficacité ou de tolérance sur un échantillon relativement restreint. Le degré d'exigence en termes d'études cliniques est variable selon les molécules thérapeutiques copiées (par exemple pour le G-CSF ou pour l'insuline, les guidelines ne prescrivent pas d'étude comparative d'efficacité et admettent des démonstrations pharmacodynamiques et pharmacocinétique). Ces stratégies de développement pharmacodynamique ou clinique sont détaillées dans les notes explicatives spécifiques à un principe actif qui ont été publiées et actualisées régulièrement par les experts de l'Agence Européenne du médicament (EMA).

Enfin, et quelle que soit la stratégie adoptée pour démontrer la similarité de la réponse clinique, la réglementation des biosimilaires impose une étude en parallèle comparative du profil de tolérance pour la molécule princeps et sa copie, sur un nombre minimum de 100 patients environ, traités pendant au moins 6 mois pour détecter d'éventuelles différences au plan de l'immunogénicité de ces deux principes actifs.

Une fois que les données comparatives de qualité pharmaceutique, de pharmaco-toxicologie et de clinique auront été réunies et jugées satisfaisantes par les autorités compétentes, un avis positif pour l'octroi d'une AMM biosimilaire pourra être donné. Ce médicament biosimilaire, pourtant copie d'un médicament de référence existant sur le marché sera considéré comme un « médicament nouveau »

et assujetti à la soumission et réalisation d'un « plan de gestion des risques » (PGR). Ce PGR, imposé aux biosimilaires (et qui ne l'est pas pour les génériques) montre bien que la commercialisation d'un « nouveau médicament biologique » doit être considéré avec prudence (même si il est copie d'un médicament déjà connu), compte tenu des incertitudes qui peuvent encore subsister au regard de quelques différences dans le profil de la molécule copie. Le PGR inclura notamment des obligations de traçabilité et de suivi post-commercialisation, pour combler les incertitudes identifiées au moment de l'évaluation.

L'ensemble de ces éléments scientifiques et réglementaires exigés pour le développement et l'enregistrement d'un biosimilaire montre bien que nous avons affaire ici à un nouveau type de « copies » très différentes des copies de médicaments issus de la chimie de synthèse et que la longue expérience acquise avec les génériques n'est d'aucune utilité pour mettre en place les pratiques professionnelles en matière de prescription et de délivrance des biosimilaires.

3 L'expérience biosimilaire en Europe et les questions d'actualité

3-1 L'expérience biosimilaire est limitée dans le temps et en type de principes actifs

Depuis la mise en place de ce nouveau statut réglementaire de biosimilaire, il est intéressant d'observer le nombre d'AMM qui ont été délivrées par les autorités compétentes afin d'évaluer le "recul d'expérience" que l'on peut avoir avec ces nouveaux médicaments.

Jusqu'à présent la totalité des médicaments biologiques objet de copie biosimilaire sont tous des protéines recombinantes (sauf depuis novembre 2016, avec le premier biosimilaire d'une héparine bas poids moléculaire) imposant aux demandeurs d'AMM de passer par la voie de l'AMM centralisée Européenne.

Il y a deux périodes à relever dans les octrois d'AMM biosimilaires par l'EMA :

- La première court de 2007 (date de l'entrée en vigueur de l'article 10-4 mentionné plus haut) à 2013. Pendant cette période ce sont 14 AMM qui ont été octroyées pour 8 développements initiaux (en effet la majorité des demandes d'AMM ont été "dupliquées" par deux titulaires d'AMM pour un même médicament copie). Et les 8 développements initiaux concernent trois principes actifs biologiques, de structure relativement bien connue et « simple » d'analyse, que sont l'hormone de croissance, le G-CSF et l'érythropoïétine.
- La seconde démarre en septembre 2013 et l'arrivée de la première copie d'un anticorps monoclonal (Remsima® et d'Inflectra®, biosimilaire de Remicade® dont le principe actif est l'infliximab). Il est à noter ici que, comme pour d'autres biosimilaires, ce sont deux demandes d'AMM simultanées portant sur un seul et unique dossier initial. A côté de cette copie d'un anticorps monoclonal, molécule très complexe (et donc difficile à copier), ce sont d'autres molécules complexes (comme la FSH, LH, etc.) qui accèdent à la copie autorisée. Cette seconde période marque ainsi l'avènement dans le monde du biosimilaire de nouvelles classes de médicaments à haute valeur thérapeutiques et pour lesquels toute stratégie rapprochant la gestion des biosimilaires de celle des génériques (baisse de prix, substitution et obligation de prescription de la copie) aura un impact en termes économiques et politique de santé. Ceci justifie les questions que posent actuellement ces "nouveaux biosimilaires" dans la pratique quotidienne et qui vont être discutées maintenant.

3-2 Les questions actuelles

Essentiellement deux questions se posent avec l'arrivée sur le marché de biosimilaires copie de médicaments princeps qui ont couvert le marché depuis plus de dix ans dans des domaines thérapeutiques très variés, celle de l'extrapolation des indications d'une part, et celle de la substitution et de l'interchangeabilité d'autre part.

3-2-a L'extrapolation des indications

Cette question se pose lorsque le médicament princeps dispose dans son AMM de plusieurs indications thérapeutiques qui couvrent différents domaines thérapeutiques (par exemple l'infliximab est indiqué dans différentes pathologies rhumatismales, et dans des affections gastro-intestinales). Le développement clinique des biosimilaires prévoyant une étude clinique "comparatives" (essai en parallèle) avec le médicament de référence, et en faisant appel à l'indication « la plus sensible et la plus pertinente à détecter la (non)similarité », la question a été posée d'extrapoler, à partir de la similarité clinique, démontrée dans cette indication, aux autres indications de l'AMM. A cette question les groupes d'experts de l'EMA répondent par le principe de 'totality of evidence' (8). La possibilité d'extrapolation est analysée en fonction du mécanisme d'action et de l'unicité ou non de la cible réceptorielle ou de l'effecteur. S'il y a unicité de mécanisme d'action, alors un essai clinique de comparabilité portant sur l'indication « la plus sensible », ainsi que les paramètres de pharmacodynamie, pourra suffire pour extrapoler à l'ensemble des indications relevant de ce mécanisme d'action. En cas de mécanisme d'action différent (ou plus complexe), il est probable qu'il faudra effectuer un essai clinique comparateur dans les différents domaines d'application (par ex. un principe actif ayant à la fois une activité anti-cancéreuse et un mécanisme antiviral).

A titre d'exemple, on peut relever que pour Remsima®/Inflectra®, que le CHMP a considéré que les données pharmacodynamiques et cliniques, fournies dans le seul domaine de la rhumatologie, sont suffisantes pour permettre une extrapolation de la similarité clinique aux autres indications dermatologiques et gastro-intestinales. Toutefois cette extrapolation est accompagnée par une demande spécifique, dans le plan de gestion de risque, que le titulaire de l'AMM réalise une étude clinique pivot de phase III comparant Remicade et Remsima®/Inflectra® dans une indication gastro-entérologique.

Ainsi, il semble que si le principe de l'extrapolation des indications soit partie intégrante du concept de comparabilité et de développement allégé, il n'en reste pas moins vrai que la réponse sera à apprécier au cas par cas, en fonction du principe actif, de la connaissance précise du ou des mécanismes d'actions en jeu et des populations concernées.

3-2-b Substitution et interchangeabilité

Compte tenu des fortes économies attendues avec l'utilisation de biosimilaires en lieu et place des médicaments princeps, il a très vite été discuté de la question de la "substitution", par analogie avec la réglementation actuelle qui impose, pour les médicaments chimiques, de délivrer le générique, même si c'est le princeps qui a été prescrit. Appliquée aux médicaments biologiques et à leurs biosimilaires, cette stratégie de substitution pose une question scientifique et de sécurité pour laquelle il n'y a pas encore de réponse formelle. En effet, pour les médicaments biologiques il a été montré (cf. supra) que l'obtention d'une stricte « copie identique » de la molécule princeps n'était pas du domaine du possible et qu'une petite différence au niveau de la structure moléculaire (le plus

souvent non détectable par les méthodes de contrôles actuelles) ou des impuretés qui accompagnent pouvait être détectée par le système immunitaire du patient et entraîner une réaction immunogénique avec formation d'anticorps parfois neutralisant l'activité biologique attendue en thérapeutique.

Cette question du risque immunogénique est étudiée au cours du développement (cf. supra) du biosimilaire et les données de sécurité (suivi clinique d'au moins 6 mois des groupes de patients ayant reçu le princeps ou le biosimilaire, selon un essai parallèle) doivent montrer, lors de l'octroi de l'AMM, que le profil immunogénique du biosimilaire est comparable à celui du princeps. Toutefois, ce plan de développement ne prévoit pas d'étudier les effets d'une "alternance" de traitement, chez un même patient qui recevrait le princeps pendant une période de temps donné, puis serait "switché" vers le biosimilaire, et réciproquement pour une autre population de patients...

Or, il est connu avec les médicaments biologiques qu'à chaque changement de traitement, le risque de générer une réaction immune ne peut pas être écarté, et a fortiori si il y a alternance dans les traitements reçus par le patient, préalablement exposé à la molécule princeps, puis à sa copie et, éventuellement à une 2ème copie ou retour au médicament princeps, etc.. Ces différentes combinaisons de traitements alternés pourraient in fine déclencher des réactions imprévisibles chez les patients pourtant bien stabilisés initialement.

Cette question de la "substitution" (et son corollaire l'alternance de traitement ou switch) ne se pose évidemment pas lorsque le traitement biologique est prescrit pour la première fois à un patient "naïf" de tout traitement antérieur par le médicament princeps. Dans cette situation de "primo-prescription", et compte tenu de la démonstration objective que le médicament est bien "similaire" au médicament de référence, il est légitime d'envisager une initiation de traitement avec le médicament biosimilaire si celui-ci est moins onéreux.

Ces risques d'immunogénicité croisée qui pourraient être induits par les pratiques de « switch » suggèrent donc qu'une surveillance active soit proposée lors de l'arrivée sur le marché des biosimilaires, comme en témoigne le plan de gestion de risque prévu pour le biosimilaire de l'infliximab (6). Il faut en effet insister que la littérature scientifique manque encore de recul et d'expérience et que le débat sur les possibilités de switch, ou encore sur le niveau "d'interchangeabilité" entre le biosimilaire et son princeps ou entre les biosimilaires entre eux d'un même princeps, ne peut pas être définitivement tranché.

Sachant que s'il n'y a pas, ou très peu, de données pour exclure formellement le risque augmenté d'immunogénicité par exposition croisée, il n'y a pas non plus de données suffisantes pour établir l'existence de ce risque pour les différents principes actifs déjà « copiés », le caractère prédictif ou non du recul d'expérience avec les premiers biosimilaires doit également être discuté, prenant en considération les différences en termes de structures moléculaires, de populations et de rythmes d'administration des premiers traitements biologiques à avoir été copiés.

L'ANSM, en septembre 2013 dans un premier rapport sur les biosimilaires recommandait qu'après une première administration d'un médicament biologique, le traitement ne soit pas modifié, afin de limiter les risques d'immunisation, estime dans son rapport de mai 2016 (9) et tout en relevant qu'il n'est pas souhaitable de modifier une prescription initiale en remplaçant une spécialité par une autre, qu'il n'est toutefois pas justifié, au regard de l'évolution des connaissances, d'exclure

formellement toute interchangeabilité et que celle-ci est envisageable dans le respect des conditions suivantes : "1. 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 ; 2. Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ; 3. Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée".

Si ces principes d'information du patient, de surveillance post-traitement et de traçabilité, de même que le besoin de recueil de données en vie réelle sont non spécifiques aux biosimilaires, ils présentent toutefois un enjeu particulier pour ces produits et la meilleure connaissance à termes des possibilités d'interchangeabilité qui restera cependant éminemment conditionnelle à l'historique clinique du patient et son traitement.

L'expérience, qui va augmenter avec le temps, avec la diversité des molécules copiées ainsi que les types de populations exposées, permettra d'acquérir les informations pertinentes sur les risques potentiels (ou l'absence de risque) de la stratégie de substitution/interchangeabilité. Dans le même temps, d'autres études cliniques pourront être initiées par les demandeurs de nouvelles AMM biosimilaires en Europe, soit par la mise en œuvre des études d'interchangeabilité que la FDA impose pour les médicaments biosimilaires qui voudraient pouvoir être prescrits en remplacement du médicament princeps de référence...

4. Conclusion

Cette présentation avait pour objectif de préciser les spécificités techniques et moléculaires des médicaments biologiques, qui justifient pourquoi l'approche du dossier simplifié "générique" n'était pas directement applicable. Le concept de biosimilarité et la méthodologie de "comparabilité" permet de résoudre bien des questions scientifiques et techniques que posent ces médicaments complexes de nature, complexes à fabriquer et complexes à contrôler, pour garantir le maintien de leur profil d'efficacité et de sécurité d'emploi lors de leur copie.

Pour des « copies » de médicaments biologiques maintenant disponibles sur le marché, il peut être conclu que celles-ci sont de qualité, sécurité et efficacité au moins identiques à celle du médicament princeps copié, et qu'il peut donc être envisagé, avec confiance, d'initier des traitements de nouveaux patients avec d'emblée le médicament biosimilaire. Il reste une question d'actualité qui fait aujourd'hui débat, sur la stratégie d'alternance/switch de traitement pour des patients déjà traités par le médicament princeps. Cette question trouvera, avec le temps, des éléments de réponses, à la seule et unique condition que tout soit mis en œuvre, dès maintenant, pour collecter les informations scientifiques et objectives quant à l'interchangeabilité entre médicament princeps et son/ses biosimilaire(s).

Références:

1. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
2. Trouvin J.-H. Caractéristiques des biosimilaires. In Prugnaud J.-L. Trouvin J.-H. Les biosimilaires (chaptire 1). Springer Paris 2001; 1-27.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. EMA/CHMP/437/04 Rev 1. 23 October 2014.
4. European Medicines Agency. Questions and answers on Biosimilar medicinal product. 2009. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012.
6. European Medicines Agency. Assessment report: Remsima; (infliximab). 27 June 2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
8. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. 20 nov 2014;124(22):3191-6.
9. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf

6. Biosimilaires, interchangeabilité et concurrence : regards croisés transatlantiques

Pr Francis Megerlin – Juin 2017

*Professeur en droit et économie à l'université de Strasbourg
EUCOR, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les biomédicaments ont permis des avancées cliniques remarquables mais à des prix souvent très élevés. L'expiration de l'exclusivité commerciale permet la concurrence, qui stimule l'innovation et doit réduire les coûts. Comment s'exerce-t-elle en la matière ?

A la différence des produits issus de la chimie de synthèse, les médicaments issus du vivant sont des molécules présentant une grande complexité structurale et un potentiel de variabilité élevé selon leur source de production (car biologique, et donc singulière).

Cela a justifié en Europe des règles beaucoup plus développées pour l'AMM des candidats « biosimilaires » à un produit de référence, que pour l'AMM des simples candidats « génériques » chimiques, et y a de fait réservé leur production et commercialisation à une élite industrielle.

Cela a aussi conduit à un **débat spécifique quant à la régulation de la concurrence** entre les produits en lice : celle-ci peut en effet s'exercer, soit au stade de la prescription (par le choix du médecin), soit au stade de la dispensation (par le choix du pharmacien – sous réserve d'opposition médicale justifiée). L'attribution/modulation du pouvoir décisionnel en matière de marques commerciales de biothérapies possède ainsi un effet potentiellement important sur l'animation compétitive du marché, ainsi que sur le bénéfice social espéré (pour la collectivité et les patients) du jeu loyal de la concurrence.

Or, les règles d'AMM des biosimilaires ne prêtant plus à discussion, le débat s'est déplacé sur la pratique clinique ; il met en exergue deux questions aux réponses distinctes, selon que s'applique le droit de l'Union européenne ou des Etats-Unis :

- La dénomination scientifique des produits biosimilaires
- Les concepts distincts d'interchangeabilité et de substitution

En matière de biomédicaments, la réglementation européenne a en effet laissé aux producteurs le choix de la désignation scientifique de la molécule lors du dépôt de leur demande d'AMM : la DCI peut être identique, ou distincte de celle du produit de référence, selon leur stratégie commerciale (ainsi coexistent des EPO alpha vs. zeta).

En outre et surtout, en cas de même DCI, la réglementation européenne a renvoyé aux Etats membres la question de leur substitution, mettant seulement en exergue le besoin de traçabilité totale.

En contraste, la réglementation américaine a encadré la dénomination des produits et leur substitution au niveau fédéral : ainsi, la dénomination scientifique des biosimilaires est nécessairement distincte de celle du produit de référence, et la substitution par le pharmacien requiert l'accord du médecin... sauf lorsque les biomédicaments en présence sont réputés

« interchangeables » : si cette preuve est rapportée, la dénomination scientifique peut être la même, et la substitution peut être automatique.

Tableau 1 : Conséquences juridiques si la biosimilarité est démontrée

	Droit communautaire	Droit fédéral américain
Dénomination commerciale	Choix du producteur (selon le droit applicable aux marques de médicaments)	Choix du producteur (selon le droit applicable aux marques de médicaments)
Dénomination scientifique (DCI/INN/USAN)	Dénomination identique ou différente, choix du producteur	Dénomination différente, sauf si « interchangeable » (par inférence)
Principe de substitution	Pas de principe communautaire (traçabilité mise en exergue)	Substitution automatique autorisée en cours de traitement si « interchangeable »
Règles de substitution	Selon le droit des États membres	Selon le droit des États fédérés

Qu'est-ce alors que l'« interchangeabilité » ? Ce terme a été introduit en France de façon très confuse, du fait de l'ignorance du droit américain qui l'a inspiré : aux Etats-Unis, l'interchangeabilité désigne en effet la *caractéristique d'un produit*, tandis que, en France où le concept a été « importé », on lui a fallacieusement fait prendre la signification *d'acte professionnel* (d'où la florescence incongrue de formules comme « l'interchangeabilité par le médecin », « l'interchangeabilité par le pharmacien » etc.).

L'interchangeabilité aux Etats-Unis : si un producteur veut concurrencer le produit de référence par la voie de la substitution, il doit démontrer 1) la biosimilarité de son produit au produit de référence, puis 2) l'interchangeabilité de ces produits entre eux (i.e : démontrer que leur usage alterné n'induit pas plus de risques, ni de moindre efficacité, que l'usage continu du produit de référence).

Optionnelle, cette démonstration lui permet de revendiquer la même DCI (aux Etats-Unis, « USAN »), et autorise la substitution automatique d'un point de vue fédéral – ce qui n'empêche pas chaque Etat fédéré de pouvoir restreindre la substitution.

Le rationnel en est que, en l'état des connaissances, l'exposition alternée d'un même patient à des produits approuvés de sources biologiques différentes est supposé comporter un risque immunogène (quel que soit le premier produit prescrit/dispensé : substitution d'un biosimilaire au produit de référence, ou inversement). En janvier 2017, la FDA a communiqué sa première position doctrinale quant au concept d'interchangeabilité et quant aux règles de dénomination scientifique des biomolécules autorisées sur le marché américain.

En bref, la **notion d'interchangeabilité y a fait naître deux marchés** : les **biomédicaments « non interchangeables »** se font essentiellement concurrence au stade de la prescription, les **biomédicaments « interchangeables »** se font potentiellement concurrence par la substitution (tableau I). Tout cela, à nouveau, d'un point de vue de l'Etat fédéral... car, au niveau fédéré, nombre d'Etats ont mis en place des restrictions du droit de substituer, même dans le cas où le fabricant du biosimilaire aurait fait la preuve de son interchangeabilité ! Ce non-sens met en évidence l'importance du lobbying lié tant au fait culturel qu'aux enjeux financiers, puisque les enjeux ne sont plus cliniques (la preuve d'interchangeabilité étant ici par hypothèse rapportée), ni légaux (la pratique professionnelle étant dès lors assurable).

L'interchangeabilité en France. Dans la LFSS 2017, le législateur a heureusement mis un terme à la confusion introduite en France : l'interchangeabilité *n'est pas un acte* spécifique. Le législateur a ramené la question de l'alternance des marques commerciales dans le champ de l'exercice du droit de substitution, dont les modalités ont été nettement différenciées : ainsi désormais selon que le médicament est d'origine chimique (L. 5125-23) ou biologique (L. 5125-23-2) notamment.

La rédaction et l'organisation des textes du Code de la santé publique nous semblent confuses, mais c'est à juste titre que ses règles s'appliquent à tout « médicament biologique » – indifféremment, donc, quant à son statut juridique (produit de référence, ou biosimilaire) : ainsi en est-il de la mention de l'initiation du traitement, du signalement de la possibilité de substitution, de la mise en place d'une surveillance clinique. Les discriminations anti-compétitives sont abolies et c'est une bonne chose : place pour la concurrence loyale.

En revanche, le Code de la santé publique met peu en exergue la question de l'alternance des biothérapies, question qui se pose du fait de la faible connaissance des effets d'exposition alternée d'un même patient à des produits (tous dûment autorisés) de sources différentes. Tel est le fondement de la doctrine américaine précitée. Mais est-ce là le rôle du Code de la santé publique, ou plutôt des protocoles cliniques selon l'organisation des achats et de l'informatique de suivi patients à l'hôpital et en ville (DP, DMP) ?

Tableau 2: Animation concurrentielle du marché des médicaments biosimilaires (États-Unis)

	Biosimilaire « non interchangeable »	Biosimilaire « interchangeable »
Enjeu concurrentiel initial	Primo-prescription par le médecin, ou substitution à l'initiation du traitement	Sans objet: les médicaments sont interchangeables en cours de traitement
Degré prévisible de concurrence	Très forte à l'initiation du traitement seulement	Très forte de manière permanente
Bénéficiaires immédiats de la concurrence	Prescripteurs ou organisations de soins	Patients et payeurs
Sensibilité aux variations des prix	Faible (tant que le patient est considéré captif du choix initial)	Forte (les produits pouvant être changés à tout moment)
Futur des marchés (au niveau fédéral/fédéré)	Dépend des critères de l'interchangeabilité, des droits des États fédérés en matière de substitution, et de la réforme des paiements des soins en cours aux États-Unis, visant à faire profiter les patients et payeurs du bénéfice de la concurrence, en réduisant l'intéressement financier des prescripteurs et/ou hôpitaux au choix des produits.	

Si le risque a été théorisé entre des produits de marques différentes, il vaut aussi entre lots différents d'une même marque, susceptibles de modifications et donc de micro-variations : la crainte d'un risque immunogène est historiquement liée à l'expérience de lots différents d'une EPO *d'une même marque princeps*, et ne s'attache pas au biosimilaire en tant que tel (on peut d'ailleurs affirmer que deux lots d'une même marque, quelle qu'elle soit, sont toujours nécessairement biosimilaires, et non identiques, entre eux !).

Si la concurrence apparaît ainsi ouverte en France, on ne peut ici en tant que juriste qu'insister sur la traçabilité et la surveillance impératives de *toutes* les biothérapies, continues comme alternées, indifféremment quant au statut et quant à la marque du produit prescrit/dispensé. Cela même en l'absence de substitution dans un sens ou l'autre (selon, à l'hôpital comme en ville, la diversité potentielle des produits susceptibles d'être prescrits, disponibilité ou non de la référence requise, risque financier de stock en cas de non-dispensation du produit commandé pour un patient déterminé, pénurie voire ruptures d'approvisionnement). Telles sont les conditions d'une pharmacovigilance et épidémiologie utiles.

Références :

Megerlin F, Lopert R, Taymor K, Trouvin J-H. Biosimilars And The European Experience: Implications For The United States. *Health Aff (Millwood)*. 1 oct 2013;32(10):1803-1810.

Megerlin F. Prescription ou substitution pour les médicaments biosimilaires ? Impact concurrentiel comparé France-Etats-Unis du droit de la santé. *Rev Générale Droit Méd*. 1 janv 2014;RGDM:163-182.

Megerlin F, Lopert R. Substitution et interchangeabilité des biomédicaments. Prospective comparée France – Etats-Unis d'impact compétitif. *Tech Hosp*. 2014;748:36-43.

Megerlin F, Lopert R. Impact d'un « Qualifiant Biologique » sur le droit de la Dénomination Commune Internationale des biomolécule. *Rev Générale Droit Méd*. 2015;RGDM:65-78.

Food and Drug Administration. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product - Guidance for Industry. Janv 2017.

Food and Drug Administration .Nonproprietary Naming of Biological Products- Guidance for Industry. Janv 2017.

Programme Journée de formation du 9 décembre 2016

Modération :

- **Dr Bénédicte GOURIEUX**, Chef de pôle Pharmacie-Pharmacologie, CHRU de Strasbourg
- **Dr Bernard GUSTIN**, Chef de pôle Pharmacie, CHR Metz-Thionville

- 8h30 **Accueil** 
- 9h00 **Introduction**
Mme Sylvie MANSION, Directrice de la CPAM du Bas-Rhin,
Directrice coordinatrice de la gestion du risque Grand-Est
M. Laurent DAL MAS, directeur de la qualité et de la performance
représentant le Directeur général, Agence Régionale de Santé Grand Est
- 9h15 **Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?**
Biosimilaires : quelles différences avec les médicaments génériques ?
Dr Audrey MUNOS, Groupe IMT, Coordinatrice Scientifique
et Pédagogique du Bio³ Institute
**Biosimilaires, du concept à l'autorisation de mise sur le marché :
l'expérience européenne**
Pr Jean-Hugues TROUVIN PU-PH, Université Paris Descartes,
Département Innovation pharmaceutique AP-HP,
Ex-Président du groupe de travail des produits biologiques (BWP) de l'EMA,
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie
**Qualité, efficacité et sécurité des médicaments biosimilaires
Biosimilaires et principe d'extrapolation des indications**
Dr Audrey MUNOS, Groupe IMT, Coordinatrice Scientifique
et Pédagogique du Bio³ Institute
- Questions – échanges avec la salle**
- 11h00 **Pause** 
- 11h20 **Le point de vue du Juriste**
Prescription en dénomination commune internationale et traçabilité
Concept d'interchangeabilité - Concept de substitution
Enjeux économiques et de santé publique
Apport de la concurrence
Pr Francis MEGERLIN, Professeur en droit et économie à l'université
de Strasbourg – EUCOR, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

12h30 **Actualités et perspectives : essais en cours et biosimilaires à venir**
Dr Dominique LEVÊQUE, Pharmacien hospitalier, service de pharmacie-stérilisation, CHRU de Strasbourg

Questions – échanges avec la salle

13h00 **Pause déjeuner** 

14h00 **Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires : retours sur le pré-test et sur une enquête nationale**
Dr Morgane BECK, Interne en Pharmacie, OMEDIT Alsace

14h30 **Participation à 2 ateliers (40' chacun) parmi la liste d'ateliers proposés**

14h30

Premier atelier

Retours d'expérience et discussions autour de cas pratiques centrés sur une spécialité médicale, sur les problématiques de référencement et de substitution en pharmacie hospitalière et en officine, échanges avec les associations de patients

15h20

Second atelier

Liste d'ateliers proposés (30 personnes max. par atelier) :

LES ATELIERS THERAPEUTIQUES

Les médicaments biosimilaires en rhumatologie

Pr Éric TOUSSIROT, Rhumatologue, service de Rhumatologie, CHU de Besançon

Les médicaments biosimilaires en gastro-entérologie

Dr Mathurin FUMERY, maître de conférence des universités – praticien hospitalier, service d'Hépatogastroentérologie, CHU Amiens Picardie

Les médicaments biosimilaires en néphrologie

Pr Thierry HANNEDOUCHE, chef de service de Néphrologie et hémodialyse, CHRU de Strasbourg

Les médicaments biosimilaires en diabétologie

Pr Nathalie JEANDIDIER, chef de service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques, CHRU de Strasbourg

LES ATELIERS TRANSVERSES

Les médicaments biosimilaires et la relation soignant-patient

M. Jean-Michel MEYER, Président du CISS-Délégation Alsace

M. Alain OLYMPIE, Directeur de l'association François Aupetit

Les médicaments biosimilaires en pharmacie hospitalière

Dr Dominique HETTLER, pharmacien hospitalier, chef de Pôle Pharmacie-pharmacovigilance, CHU de Reims

Dr Dominique LEVÊQUE, pharmacien hospitalier, service de Pharmacie-stérilisation, CHRU de Strasbourg

Les médicaments biosimilaires en médecine de ville

Dr Patrick STRENTZ, médecin coordonnateur du Réseau Oncologique d'Alsace (RODA),

Dr Audrey MUNOS, Groupe IMT, Coordinatrice Scientifique et Pédagogique du Bio³ Institute

Les médicaments biosimilaires en pharmacie d'officine

Dr Christian BARTH, président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens – Alsace

Les médicaments biosimilaires et les économies en santé

Dr Bruno MICHEL, maître de conférence des universités – pharmacien hospitalier, service de Pharmacie-stérilisation, CHRU de Strasbourg

16h00

Pause 

16h30

Restitution des ateliers en séance plénière

17h30

Clôture de la journée

Pr L. MONASSIER représentant le Pr Jean SIBILIA, Doyen de la faculté de médecine de Strasbourg, Chef de service de Rhumatologie, CHRU de Strasbourg

Fin de la journée à 18h00

COMITE SCIENTIFIQUE

Président : Pr Jean SIBILIA (Service de Rhumatologie, CHRU de Strasbourg)

Dr Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET (OMEDIT Alsace)

Dr Morgane BECK (OMEDIT Alsace)

Dr Bruno MICHEL (OMEDIT Alsace, CHRU de Strasbourg)

Dr Rachid OUBAASSINE (OMEDIT Champagne-Ardenne)

Dr Virginie CHOPARD (OMEDIT Lorraine)

Dr Dominique LEVÊQUE (CHRU de Strasbourg)

M. Jean Michel MEYER (CISS – Délégation Alsace)

Dr Christophe WILCKE (URPS – Pharmaciens Alsace Champagne-Ardenne Lorraine)

Dr Caroline WILLER-WEHRLE (Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg, Ordre des Pharmaciens Alsace)

Dr Martial LOMBARD (Direction Régionale du Service Médical Alsace Moselle)

Pr Francis MEGERLIN (Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg)

Pr Laurent PEYRIN-BIROULET (CHRU de Nancy)

COMITE D'ORGANISATION

Président : Dr Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET (OMEDIT Alsace)

Dr Morgane BECK (OMEDIT Alsace)

Dr Bruno MICHEL (OMEDIT Alsace, CHRU de Strasbourg)

Dr Rachid OUBAASSINE (OMEDIT Champagne-Ardenne)

Dr Virginie CHOPARD (OMEDIT Lorraine)

Laurent DAL MAS (ARS Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, Direction de la Qualité et la Performance)

Anne-Sophie URBAIN (ARS Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, Qualité-Relation Usagers)

Dr Jean-Baptiste SCHOUX (Direction Régionale du Service Médical Alsace Moselle)

/// ARS Grand Est

Siège régional : 3 boulevard Joffre - CS 80071
54036 Nancy Cedex
Standard régional : 03 83 39 30 30

www.grand-est.ars.sante.fr

