

État des lieux sur les médicaments biosimilaires

Mai 2016

Résumé

Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Les vaccins, les anticorps monoclonaux ou les facteurs de croissance sont des exemples de produits biologiques. 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 car 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, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement.

Les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. Dans la mesure où le processus de fabrication du médicament biologique de référence n'est pas public, la production de biosimilaires est un exercice complexe.

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 médicament générique, le dossier de qualité et l'étude de bioéquivalence suffisent. 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 la capacité du critère à distinguer des différences. L'autorisation d'AMM n'est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique qui est requise pour les génériques de médicaments chimiques.

Ainsi, et contrairement aux produits génériques, le dossier de demande d'AMM repose tout d'abord sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique. La démonstration de la biosimilarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

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.

Vingt-et-une spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées en Europe en mai 2016. 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.

Seuls trois anticorps monoclonaux biosimilaires sont autorisés en Europe : Remsima, Inflectra et Flixabi (infiximab).

En Europe, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques car contrairement à ces derniers, les produits biosimilaires ne sont pas substituables. Ces spécialités sont en moyenne 20 à 30 % moins chers que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions incluant l'ensemble des spécialités de référence. À l'instar des médicaments génériques, leur commercialisation et l'arrivée prochaine de nouveaux produits biosimilaires devrait provoquer une baisse mécanique du prix des médicaments biologiques de référence et une utilisation croissante.

Enfin, l'ANSM recommande, en cas de changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient.

Sommaire

Introduction	5
1. Pourquoi des médicaments biosimilaires ?	5
2. Les médicaments issus de la biotechnologie	6
3. Le concept de biosimilarité	8
4. Le concept de générique n'est pas applicable aux médicaments d'origine biologique	9
5. Aspects réglementaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires	10
6. Bon usage des médicaments biosimilaires	13
7. Produits biosimilaires enregistrés et commercialisés en Europe	14
8. Nouvelle génération de médicaments biosimilaires	15
9. Marché des médicaments biosimilaires	17
Annexe Médicaments biosimilaires autorisés en Europe	18

Définitions

Médicament biologique similaire dit « biosimilaire »

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire (article L.5121-I 15° du code de la santé publique).

Médicament biologique de référence

Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité.

Médicament bio-identique⁽¹⁾

Même médicament biologique commercialisé sous plusieurs noms par une ou plusieurs firmes différentes (exemple : Remsima Celltrion et Inflectra Hospira (infliximab), Binocrit et EPO Sandoz (époétine alfa)).

Médicament bio-supérieur⁽¹⁾

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 qu'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'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années de protection administrative des données 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).

Extrapolation⁽¹⁾

Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions.

⁽¹⁾ Ces définitions ne sont pas expressément prévues par des textes opposables mais sont proposées à titre de meilleure compréhension de ce rapport.



Introduction

Ce rapport rassemble les données disponibles sur les médicaments biosimilaires. Il actualise celui publié en décembre 2013 par l'ANSM. Cet état des lieux illustre l'évolution rapide du marché de ces médicaments en Europe où 20 spécialités biosimilaires sont autorisées et/ou commercialisées en avril 2016.

L'ANSM, qui suit attentivement ces médicaments biologiques similaires, propose un point sur les aspects réglementaires de l'AMM qui est délivrée au niveau européen. L'évaluation des bénéfices et des risques, la pharmacovigilance et le suivi, le bon usage des médicaments biosimilaires sont également abordés dans ce rapport qui détaille, en annexe, tous les médicaments biologiques de référence et leurs biosimilaires actuellement autorisés en Europe.



I. Pourquoi des médicaments biosimilaires ?

Le développement de médicaments issus de la biotechnologie est consécutif à l'évolution 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 dans les domaines de la cancérologie, la rhumatologie, les maladies métaboliques 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, 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 du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock.

Ainsi l'autorisation de mise sur le marché (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 des médicaments biosimilaires permet également de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence.



2. Les médicaments issus de la biotechnologie

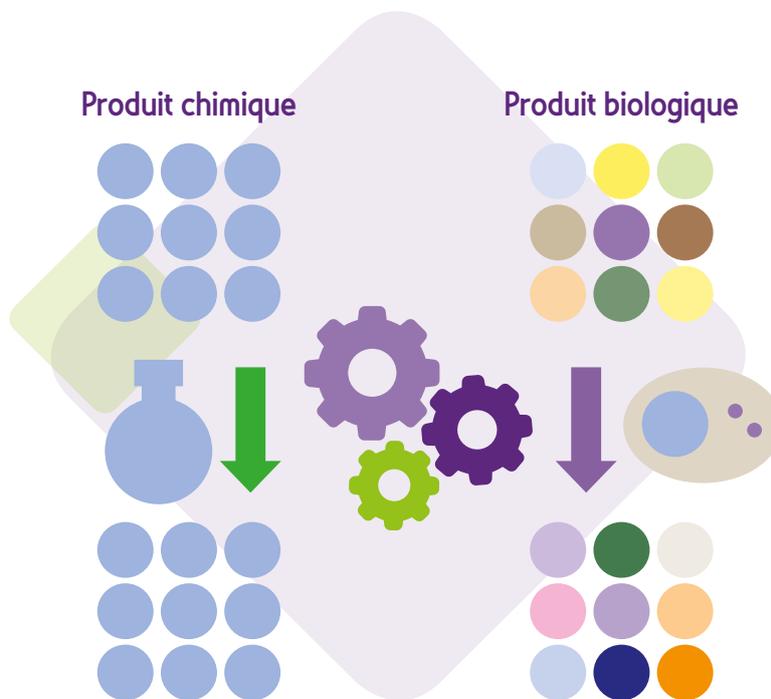
Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. Sa caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé 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 des biotechnologies sont des molécules complexes, tant par leur taille que par leur structure primaire, secondaire et tertiaire. Ces molécules ne peuvent pas être obtenues par synthèse chimique, compte tenu de leur complexité et des limites liées à ce type de synthèse. Aussi, un mode de production dans des systèmes cellulaires est utilisé. Cependant, contrairement à une petite molécule obtenue par synthèse chimique, qui permet d'obtenir une population moléculaire homogène et reproductible, un système de production biologique conduit à une population mixte de la molécule active sous forme de différents variants moléculaires.

Cette complexité moléculaire impose le recours à de nombreuses méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques qui, combinées, permettront d'évaluer et vérifier au mieux que chaque lot du médicament produit répond à des normes de qualité prédéfinies (intégrité de la structure primaire, secondaire et tridimensionnelle de la molécule d'intérêt, profil de pureté/impuretés, activité biologique...). 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, plus d'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 complémentaires de protection de nombreux médicaments de référence issus de la biotechnologie tomberont prochainement dans le domaine public. Ces produits représentent un marché européen potentiel de plusieurs dizaines de milliards d'euros pour des médicaments biologiques similaires à ces médicaments de référence.

Table I : principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France

Nom commercial	Substance active	Ligand	aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets ^{(a)(b)}
Avastin	Bevacizumab	VEGF	OH	2022
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	CD 52	OH, N	2021
Enbrel	Etanercept	TNF- α	R, D	2015
Erbix	Cetuximab	EGFR	OH	2014
Herceptin	Trastuzumab	HER2	OH	2014
Humira	Adalimumab	TNF- α	R, G, D	2018
Lucentis	Ranibizumab	VEGF	O	2022
Mabthera	Rituximab	CD 20	OH, R	2013
Remicade	Infliximab	TNF α	R, G, D	2015
RoActemra	tocilizumab	IL-6R	R	2017
Simponi	Golimumab	TNF- α	R	2024
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2015
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2015
Vectibix	Panitumumab	EGFR	OH	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Yervoy	Ipilimumab	CTLA 4	OH	2021

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

(a) Europe

(b) La durée de la période de « protection des données » est de 8 + 2 + 1 ans (Règlement CE n°726/2004, art. 14(III))

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, et conformément à l'article R.5121-28 3° du Code de la santé publique, 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.

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, autorisé depuis plus de 8 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 généralement pas toutes nécessaires pour les produits génériques issus de la synthèse chimique.

Ainsi, une approche spécifique a-t-elle été développée 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 médicaments biologiques, similaires à des médicaments biologiques de référence et dont les brevets étaient tombés dans le domaine public.

Table 2 : données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire.
CMC : Chemistry, Manufacturing, Control

	Générique	Biosimilaire
CMC - information standard	●	●
CMC - comparabilité		●
Données non-cliniques		●
Bioéquivalence clinique		●
Efficacité clinique		●
Sécurité clinique		●

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 protection administrative des données) écoulee. 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 bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées chez le sujet sain (pour les médicaments actifs par voie générale, la bioéquivalence 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 directe n'est en général requise pour un médicament générique.

Pour les substances actives 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 mise sur le marché 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'autorisation de mise sur le marché du premier médicament biosimilaire à l'inflximab par l'agence Européenne du médicament en juin 2013 (Remsima/Inflectra).

En résumé

- ◆ *Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique.*
- ◆ *Le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence sont semblables mais pas totalement identiques.*
- ◆ *Dose(s) et schéma d'administration sont identiques au médicament de référence lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament biosimilaire.*
- ◆ *Les données requises pour le développement et l'autorisation des médicaments biosimilaires sont plus importantes que celles demandées pour un médicament 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'AMM

Sur le plan de la procédure, les médicaments biosimilaires qui ont été développés jusqu'à présent sont des protéines recombinantes. À ce titre, conformément au règlement CE n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 /03/2004, ces médicaments doivent être autorisés 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 États Membres de la communauté Européenne (CE) et même nom commercial), et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

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

- ◆ la qualité pharmaceutique du produit, conformément au module 3 (partie qualité) du CTD (format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché) comme pour toute demande d'AMM. Par ailleurs, les attributs de qualité du médicament candidat biosimilaire seront comparés extensivement à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, 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 un médicament 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 États membres de la CE. Deux pays sont sélectionnés 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 CHMP pour qu'ils fassent leurs commentaires.

Enfin, dans un contexte d'assurance qualité, certains États 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.

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, et propose un résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'EMA adresse ensuite son avis à la Commission Européenne qui va décider ou non d'octroyer une AMM officielle qui permettra la commercialisation du médicament dans les 28 États membres.

Pharmacovigilance et suivi des médicaments biosimilaires

La plupart des médicaments biologiques induit le développement d'anticorps chez l'homme. L'incidence d'apparition des anticorps et leurs caractéristiques diffèrent selon les produits. La norme n'est pas à l'uniformité : il est important de considérer que les réponses sont largement individuelles. Une immunogénicité a été décrite pour de nombreux médicaments biologiques, comme la streptokinase, l'interféron bêta, le GM-CSF, l'hirudine, l'interleukine-2, l'érythropoïétine, et bien évidemment certains facteurs de la coagulation. L'induction d'une réponse immunitaire à type de production d'anticorps dépend du type de médicament, de son origine (microbienne ou animale) ou du patient cible.

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 compétentes évaluent les données de sécurité issues des déclarations spontanées des professionnels de santé et des patients, ainsi que du 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 autorités de santé compétentes procèdent à des enquêtes et prennent les mesures appropriées.

Groupe de travail européen 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 suite à une procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, et ceux en cours d'élaboration ou dont le dossier est en cours d'évaluation. 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 sanitaires des 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 médicament 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 européen 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.

En résumé

- ◆ *Comme pour l'ensemble des médicaments innovants, les médicaments biosimilaires sont autorisés 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 médicament de référence lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament biosimilaire.*
- ◆ *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. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions. 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 posologies 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.

Interchangeabilité des médicaments biologiques : un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (médicament

biologique de référence ou médicament biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

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

Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée.

Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les 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.



7. Produits biosimilaires enregistrés et commercialisés en Europe

Vingt-et-une spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées en Europe en mai 2016. 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 (annexe).

Table 2 : produits biosimilaires autorisés en Europe (mai 2016)

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	somatropine	Sandoz GmbH	12/04/2006
Eprex	Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
	Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
	Abseamed	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH	28/08/2007
	Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
	Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Neupogen	Biograstim	filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
	Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
	Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
	Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
	Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
	Nivestim	filgrastim	Hospira UK Limited	08/06/2010
	Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
	Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
	Remicade	Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Inflectra		infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Flixabi ⁽¹⁾		infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	01/04/2016 ⁽¹⁾
GONAL-f	Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
	Bemfola	follitropin alfa	Finox Biotech AG	27/03/2014
Lantus	Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
Enbrel	Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	19/11/2015 ⁽¹⁾

1. Recommandation du comité des spécialités pharmaceutiques (CHMP, EMA)

La pénétration des produits biosimilaires en Europe n'est pas actuellement comparable à celle des médicaments génériques de médicaments chimiques. Ces produits sont nouveaux sur le marché et leurs profils d'efficacité et de sécurité sont moins connus des prescripteurs.

8. Nouvelle génération de médicaments biosimilaires

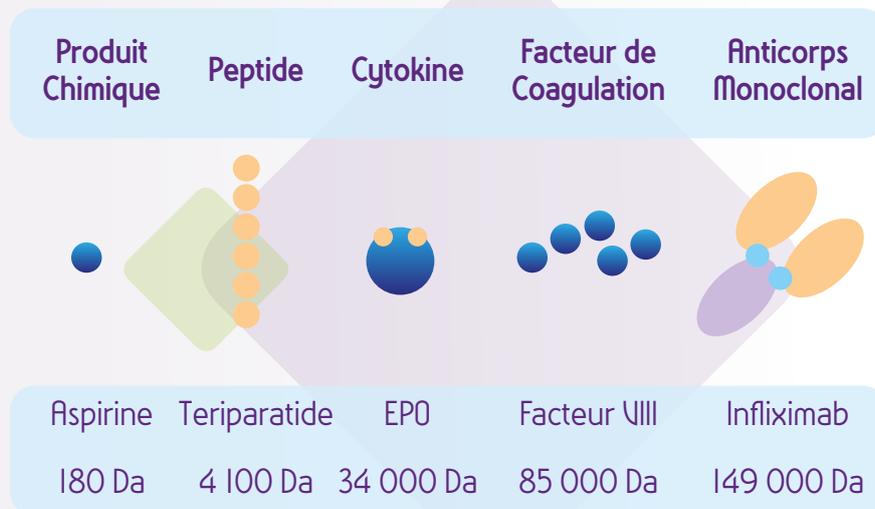
Anticorps monoclonaux biosimilaires

Les anticorps sont des protéines produites par certains types de globules blancs et qui reconnaissent de façon spécifique des cibles appelées antigènes (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



Da: Dalton

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).

Trois anticorps monoclonaux biosimilaires sont autorisés en Europe : Remsima, Inflectra et Flixabi (infiximab).

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 en consultation sur le site internet de l'EMA.

Une protéine de fusion anti-TNF α (Benepali, etanercept) a également reçu un avis positif du CHMP.



9. Marché des médicaments biosimilaires

La croissance du chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires a fortement progressé les cinq dernières années. Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires reste naturellement dépendant des produits, des indications et des différentes alternatives mises à disposition des patients et des prescripteurs. Ainsi, et à titre d'exemple, la part des médicaments biosimilaires du médicament de référence Eprex (époétine alfa, Janssen Cilag) s'élevait-elle en 2015 à 41 % d'un marché formé par le médicament de référence et l'ensemble des produits biosimilaires à l'époétine alfa. En prenant en compte l'ensemble des médicaments de référence incluant certaines formes modifiées d'érythropoïétines recombinantes (époétine beta ou darbépoétine alfa), cette part de marché est ramenée à 10 %.

Une telle différence est également observée pour les médicaments biosimilaires à la spécialité Neupogen (G-CSF, filgrastim, Amgen) : En 2015, la part de marché des filgrastim biosimilaires s'élevait à 78 %. En prenant en compte l'ensemble des médicaments de référence incluant certaines formes modifiées de filgrastim ou autres G-CSF recombinants (Neulasta (pegfilgrastim) ou Granocyte (lénograstim)), cette part de marché est ramenée à 28 %.

Liens

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

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

Annexe

Médicaments biosimilaires autorisés en Europe

R : médicament biologique de référence / **B** : médicament biosimilaire

Epoétines

R Le médicament de référence est **Eprex** (époétine alfa, Janssen Cilag). 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 a été sélectionné comme médicament de référence dans le cadre du développement de produits biosimilaires.

Eprex, commercialisé depuis 1988, 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), Retacrit (époétine zêta, Hospira), et Abseamed (Medice Arzneimittel Pütter GmbH) ont été étudiés pour démontrer leur similarité à Eprex. Le CHMP a conclu que ces trois 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 Abseamed, et le 18 décembre 2007 pour Retacrit dans les mêmes indications que celle d'Epex.

B **Binocrit, Epoetin Alfa Hexal et Abseamed** sont trois spécialités biosimilaires identiques commercialisées sous deux dénominations différentes). Binocrit/Epoetin Alfa Hexal/Abseamed a été comparé à Epex au cours d'une étude principale portant sur 479 patients insuffisants rénaux anémiques. Tous les patients ont été traités par injection intraveineuse d'Epex pendant au moins huit semaines avant de recevoir Binocrit ou de continuer à prendre Epex.

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/Epoetin Alfa Hexal/Abseamed 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/Epoetin Alfa Hexal/Abseamed (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.

B **Retacrit et Silapo** sont deux spécialités biosimilaires identiques commercialisées sous deux dénominations différentes. Retacrit/Silapo 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/Silapo 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/Silapo 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/Silapo 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/Silapo injecté par voie sous-cutanée : l'une d'elle incluait 261 patients recevant une chimiothérapie et l'autre visait à comparer Retacrit/Silapo avec Epex chez 462 patients présentant une anémie liée à une insuffisance rénale.

Retacrit/Silapo 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 Eprex. 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/Silapo a apporté des améliorations des taux d'hémoglobine similaires à celles rapportées dans la littérature scientifique pour d'autres époétines. Retacrit/Silapo 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/Silapo 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/Silapo peut également provoquer une éruption cutanée et des symptômes grippaux.

Filgrastim

R Le médicament de référence est **Neupogen** (Amgen). 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 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.

B **Ratiograstim, Tevagrastim et Biograstim** sont trois spécialités identiques commercialisées sous 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.

B **Zarzio et Filgrastim Hexal** sont deux spécialités biosimilaires identiques commercialisées sous deux dénominations différentes. Quatre études ont été menées pour examiner les niveaux de neutrophiles dans le sang sur un total de 146 volontaires sains traités par la spécialité biosimilaire 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, la spécialité biosimilaire 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 la spécialité biosimilaire étaient comparables à ceux du médicament de référence.

L'effet indésirable le plus communément observé sous la spécialité biosimilaire (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 la spécialité biosimilaire est utilisée.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Zarzio et Filgrastim Hexal le 6 février 2009 dans les mêmes indications que celles de Neupogen.

B **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.

B **Grastofil** a fait l'objet d'une étude principale incluant 120 patientes adultes atteintes d'un cancer du sein, traitées par chimiothérapie, connue pour induire une neutropénie. Les patientes ont reçu la chimiothérapie le premier jour d'un cycle de trois semaines, puis une dose de Grastofil le jour suivant et quotidiennement jusqu'à un total de 14 jours. La principale mesure de l'efficacité était la durée de la neutropénie sévère. Cette dernière durait en moyenne 1,4 jour, par rapport à des durées de 1,6 jour et 1,8 jour mentionnées dans les études portant sur filgrastim trouvées dans la littérature. Les données issues d'études publiées indiquent que les bénéfices et la sécurité du filgrastim sont similaires aussi bien chez les adultes que chez les enfants sous chimiothérapie. Des études ont également été menées pour montrer que Grastofil produit des taux de principe actif dans le corps comparables à ceux du médicament de référence, à savoir Neupogen.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Grastofil sont des douleurs musculosquelettiques. D'autres effets indésirables peuvent être observés chez plus d'une personne sur 10, selon la maladie traitée par Grastofil.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Grastofil, le 18 octobre 2013.

B **Accofil**. Des études ont été menées pour montrer qu'Accofil produit des taux de principe actif dans l'organisme similaires à ceux de Neupogen et augmente le nombre de neutrophiles de manière comparable. Accofil a été étudié dans une étude principale portant sur 120 femmes adultes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie connue pour induire une neutropénie. Les patientes ont reçu la chimiothérapie le premier jour d'un cycle de trois semaines, puis une dose d'Accofil le jour suivant et quotidiennement jusqu'à un total de 14 jours. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la durée de la neutropénie sévère. Cette dernière durait en moyenne 1,4 jour, par rapport à des durées de 1,6 jour et 1,8 jour mentionnées dans d'autres études portant sur le filgrastim trouvées dans la littérature. Les données issues des études publiées indiquent que les bénéfices et la sécurité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Accofil sont des douleurs musculo-squelettiques. D'autres effets indésirables peuvent être observés chez plus d'un patient sur 10, selon la maladie traitée par Accofil.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Accofil, le 18 septembre 2014.

Somatropine

R La somatropine 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. **Genotropin** et **Humatrope** sont deux médicaments de référence.

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 Somatropine 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.

B **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.

Infliximab

R Le médicament de référence est le **Remicade**. L'infliximab est un anticorps monoclonal généralement utilisé en cas d'échec avec d'autres médicaments ou traitements, chez les adultes souffrant des maladies suivantes :

- ◆ polyarthrite rhumatoïde (maladie du système immunitaire provoquant une inflammation des articulations). Remsima est utilisé en association avec le méthotrexate (un médicament qui agit sur le système immunitaire);
- ◆ maladie de Crohn (maladie provoquant une inflammation des voies digestives), d'intensité modérée à sévère ou fistuleuse (avec formation de fistules, c'est-à-dire des voies de communication anormale entre l'intestin et d'autres organes);
- ◆ rectocolite hémorragique (maladie provoquant une inflammation et des ulcères au niveau de la muqueuse de l'intestin);
- ◆ spondylarthrite ankylosante (maladie provoquant une inflammation et des douleurs dans les articulations de la colonne vertébrale);
- ◆ rhumatisme psoriasique (maladie provoquant l'apparition de plaques rouges et squameuses sur la peau et une inflammation des articulations);
- ◆ psoriasis (maladie provoquant l'apparition de plaques rouges et squameuses sur la peau).

L'infliximab est également utilisé chez les patients âgés de six à 17 ans atteints d'une forme sévère et active de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique, lorsqu'ils n'ont pas répondu à d'autres médicaments ou traitements ou ne peuvent pas en prendre ou suivre.

B **Remsima** et **Inflectra** sont deux spécialités biosimilaires identiques commercialisées sous deux dénominations différentes. La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'il est comparable au médicament de référence, Remicade. La spécialité biosimilaire a été comparée à Remicade dans une étude principale incluant 606 patients adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu soit la spécialité biosimilaire, soit Remicade, en association avec du méthotrexate pendant 30 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'évolution des symptômes. Après 30 semaines de traitement, la spécialité biosimilaire s'est avérée aussi efficace que Remicade, avec environ 60 % des patients ayant répondu au traitement par l'un ou l'autre des médicaments. Une étude supplémentaire a également été menée, incluant 250 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, pour montrer que la spécialité biosimilaire produit des taux de principe actif dans le corps qui sont comparables à ceux du médicament de référence.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous la spécialité biosimilaire sont les suivants : infections virales, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, nausées, douleurs abdominales, réactions et douleurs liées à la perfusion. Certains effets indésirables, y compris des infections, peuvent être plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. La spécialité biosimilaire ne doit pas être utilisée chez les patients ayant souffert d'une hypersensibilité à l'infliximab dans le passé ou qui sont hypersensibles aux protéines de souris ou à l'un des autres composants de la spécialité biosimilaire. La

spécialité biosimilaire ne doit pas être utilisé chez les patients tuberculeux ou présentant d'autres infections graves ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Remsima et Inflectra, le 10 septembre 2013.

B **Flixabi** est un médicament biosimilaire développé par Samsung Bioepis UK Limited. La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'elle est comparable au médicament de référence, Remicade. Le CHMP a considéré le 01 avril 2016, après évaluation des données de qualité pharmaceutiques, non-cliniques et cliniques que le rapport bénéfice/risque de flixabi était positif. Tout comme la spécialité de référence Remicade, Flixabi est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique, et du psoriasis.

Follitropine alfa

R Le médicament de référence est **GONAL-f**. La follitropine alfa est une spécialité utilisée pour le traitement des groupes de patients suivants :

- ◆ femmes qui ne produisent pas d'ovules et qui ne répondent pas au traitement par le citrate de clomifène ;
- ◆ femmes utilisant des techniques d'assistance médicale à la procréation, telles que la fécondation *in vitro*. La follitropine alfa est prescrite pour stimuler les ovaires afin de produire plus d'un ovule à la fois ;
- ◆ femmes présentant une carence sévère (taux très faibles) en hormone lutéinisante (LH) et en hormone de stimulation folliculaire (FSH). La follitropine alfa est administrée en association avec un médicament contenant de la LH pour stimuler la maturation des ovules dans les ovaires ;
- ◆ hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique. La follitropine alfa est utilisée en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG), pour stimuler la production de spermatozoïdes.

B **Ovaleap**. Ovaleap a été comparé avec GONAL-f dans une étude principale incluant 299 femmes recevant un traitement pour la fertilité. La principale mesure de l'efficacité était le nombre d'oocytes (ovules immatures) recueillis. Il a été montré qu'Ovaleap est comparable au médicament de référence, à savoir GONAL-f. Le nombre moyen d'oocytes recueillis était de 12,2 dans le groupe Ovaleap, par comparaison à 12,0 dans le groupe GONAL-f.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Ovaleap sont des réactions au niveau du site d'injection. Chez les femmes, des kystes ovariens et des maux de tête sont également observés chez plus d'une patiente sur 10. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Ovaleap, voir la notice. Ovaleap ne doit pas être utilisé chez les personnes qui sont hypersensibles à la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des autres composants. Il ne doit pas être utilisé chez les patientes présentant des tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, ou un cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire. Il ne doit pas être utilisé quand les patients ne peuvent pas développer une réponse efficace, par exemple chez les patients dont les testicules ou les patientes dont les ovaires ne fonctionnent pas, ni chez les femmes qui ne doivent pas devenir enceintes pour des raisons médicales. Chez les femmes, Ovaleap ne doit pas être utilisé en cas de grossissement ou de kyste de l'ovaire pour une raison autre qu'une affection ovarienne

polykystique, ni en cas de saignements vaginaux inexpliqués. Chez certaines femmes, les ovaires peuvent développer une sur-réponse à la stimulation.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Ovaleap, le 27 septembre 2013.

B **Bemfola.** Bemfola a été comparé à GONAL-f dans une étude principale portant sur 372 femmes sous traitement par techniques de procréation médicalement assistée. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le nombre d'ovules obtenus. Bemfola s'est révélé comparable au médicament de référence, GONAL-f. L'étude a démontré que Bemfola était aussi efficace que GONAL-f pour la stimulation des ovaires lors de techniques de procréation assistée, une moyenne de 11 ovules ayant été obtenue avec les deux médicaments.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Ovaleap sont des réactions au niveau du site d'injection. Chez les femmes, des kystes ovariens et des maux de tête sont également observés chez plus d'une patiente sur 10. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Ovaleap, voir la notice. Ovaleap ne doit pas être utilisé chez les personnes qui sont hypersensibles à la follitropine alfa, à la FSH ou à l'un des autres composants. Il ne doit pas être utilisé chez les patientes présentant des tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, ou un cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire. Il ne doit pas être utilisé quand les patients ne peuvent pas développer une réponse efficace, par exemple chez les patients dont les testicules ou les patientes dont les ovaires ne fonctionnent pas, ni chez les femmes qui ne doivent pas devenir enceintes pour des raisons médicales. Chez les femmes, Ovaleap ne doit pas être utilisé en cas de grossissement ou de kyste de l'ovaire pour une raison autre qu'une affection ovarienne polykystique, ni en cas de saignements vaginaux inexpliqués. Chez certaines femmes, les ovaires peuvent développer une sur-réponse à la stimulation.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Bemfola, le 27 mars 2014.

Insuline glargine

R Le médicament de référence est **Lantus**. L'insuline glargine est utilisée chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans pour le traitement du diabète.

B **Abasaglar :** Des études ont été menées pour montrer que la manière dont Abasaglar est absorbé dans l'organisme et la manière dont il agit sur la glycémie étaient similaires à celles de Lantus. De plus, il a été montré que le traitement par Abasaglar une fois par jour était comparable au médicament de référence, Lantus, dans deux études complémentaires portant sur un total de 1 295 adultes atteints de diabète. Dans ces deux études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le changement, après 6 mois de traitement, du taux sanguin d'une substance appelée hémoglobine glycosylée (HbA1c), ce qui donne une indication de la manière dont la glycémie est régulée.

Dans une étude, Abasaglar a été comparé à Lantus lorsqu'il est ajouté à un traitement par l'insuline d'action rapide chez 536 patients atteints de diabète de type I. Leur HbA1c moyenne avant traitement était de 7,8 % et la baisse moyenne après 6 mois a été similaire (0,35 % dans le groupe d'Abasaglar et 0,46 % dans le groupe de Lantus) ; 34,5 % des personnes ayant reçu Abasaglar et 32,2 % de celles ayant reçu Lantus se situaient en-deçà de la cible de 7 %.

Dans la deuxième étude, le traitement par Fbasaglar ou Lantus a été comparé chez 759 patients atteints de diabète de type 2, en complément des médicaments contre le diabète pris par voie orale. La HbA1c moyenne de départ était de 8,3 % et est descendue à moins de 7 % chez 48,8 % des personnes ayant reçu Fbasaglar et chez 52,5 % de celles ayant reçu Lantus, avec une chute moyenne en pourcentage de 1,29 et 1,34 respectivement.

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Fbasaglar est l'hypoglycémie. Les réactions au site d'injection (rougeur, douleur, démangeaison et gonflement) et les réactions cutanées (éruption) ont été observées plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.

Etanercept

R Le médicament de référence est **Enbrel**. L'etanercept est une protéine de fusion inhibitrice du TNF alpha, généralement utilisée en cas d'échec avec d'autres médicaments ou traitements, chez les adultes souffrant des maladies suivantes :

- ◆ polyarthrite rhumatoïde modérée à grave chez l'adulte. Enbrel est utilisé en association avec du méthotrexate chez l'adulte présentant une maladie modérée ou grave et n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à d'autres traitements, ou seul, si le méthotrexate ne convient pas au patient. Enbrel peut également être utilisé chez le patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde grave et n'ayant jamais été traité par le méthotrexate ;
- ◆ certaines formes d'arthrite juvénile idiopathique chez les groupes suivants :
 - patients âgés de deux à 17 ans atteints de polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et d'oligoarthrite étendue, qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate ou qui ne peuvent pas en prendre,
 - adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de rhumatisme psoriasique, qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate ou qui ne peuvent pas en prendre,
 - adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un traitement standard ou qui ne peuvent pas en prendre ;
- ◆ rhumatisme psoriasique chez l'adulte n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à d'autres traitements ;
- ◆ spondylarthrite ankylosante grave chez l'adulte qui n'a pas répondu de manière satisfaisante à d'autres traitements ;
- ◆ psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte et chez le patient âgé d'au moins six ans atteint d'une forme grave et chronique de la maladie.

Enbrel est utilisé chez les patients n'ayant pas répondu à d'autres traitements ou qui ne peuvent pas être traités autrement pour cette maladie :

- ◆ Spondylarthrite axiale non radiographique grave lorsqu'il existe des signes objectifs d'inflammation mais qu'aucune anomalie n'est observée par radiographie.

B **Benepali** est un médicament biosimilaire développé par Samsung Bioepis UK Limited. La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'elle est comparable au médicament de référence, Enbrel. Le CHMP a considéré le 19 novembre 2015, après évaluation des données de qualité pharmaceutiques, non-cliniques et cliniques que le rapport bénéfice/risque de Benepali était positif. Tout comme la spécialité de référence Enbrel, Benepali est notamment indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, ou du psoriasis.

143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

