

## Article de synthèse

# Médicaments biosimilaires : entre évolution de la réglementation et...bon sens

## Biosimilar medicines : between changes in regulations and...Common sense

BEYAZ FAHEM Aouatef, GHANASSI BAGHDADI Fatma Zohra

---

### Résumé

Touchant plusieurs domaines thérapeutiques, les médicaments biologiques font l'objet de nombreux débats. Issus de sources biologiques modifiées et obtenus par génie génétiques, les médicaments biosimilaires ne peuvent pas être considérés comme de simples copies de médicaments de référence. Leur autorisation de mise sur le marché repose sur la démonstration de l'équivalence en termes de qualité, sécurité et efficacité. Le manque de données sur les possibles problèmes liés à l'immunogénécité de ces médicaments, ou sur la démonstration de l'équivalence sur l'ensemble des indications, des doses et des populations étudiées rend le clinicien particulièrement prudent dans sa prescription. Enfin, l'interchangeabilité a connu une évolution dans la législation qui passe de la possibilité de substitution d'un médicament biologique de référence par un biosimilaire en initiation du traitement à la possibilité de remplacement à tout moment du traitement (initiation ou au cours du traitement). Cette décision d'interchangeabilité vise beaucoup d'enjeux essentiellement économiques.

**Mots clés :** Médicaments biologiques de référence – biosimilaire – autorisation de mise sur le marché – interchangeabilité – réglementation.

### ABSTRACT

Affecting several therapeutic areas, biological drugs are the subject of much debate. Derived from modified biological sources and obtained by genetic engineering, biosimilar medicines cannot be considered as simple copies of reference medicines.

Their marketing authorization is based on the demonstration of equivalence in terms of quality, safety and effectiveness.

The lack of data on the possible problems linked to the immunogenicity of these drugs, or on the demonstration of equivalence on all the indications, doses and populations studied, makes the clinician particularly cautious in prescribing.

Finally, interchangeability has undergone an evolution in the legislation which goes from the possibility of substitution of a reference biological drug by a biosimilar in initiation of treatment to the possibility of replacement at any time of treatment (initiation or during of the treatment).

This interchangeability decision targets many essentially economic issues.

**Keywords:** Biological reference drugs - biosimilar - marketing authorization - interchangeability - regulations.

---

\* Corresponding author. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.  
E-mail Address :

Article received on:  
Article accepted on:

## 1. Introduction

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la biotechnologie, plusieurs millions de personnes ont bénéficié de traitements contre de nombreuses maladies graves ou rares comme le cancer, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto immunes.

Les médicaments biologiques «biopharmaceutiques» sont fabriqués à partir de substances actives d'origine biologique, telles que des hormones (hormones de croissance, insulines, érythropoïétines), des enzymes, des anticorps monoclonaux, mais aussi des produits sanguins, des produits médicaux immunologiques, des allergènes ainsi que des produits thérapeutiques génétiques.

Lorsque les brevets protégeant ces médicaments arrivent à expiration, des médicaments biosimilaires peuvent être conçus par d'autres fabricants biotechnologiques, comme c'est le cas pour les médicaments génériques, ce qui permet de réduire le coût pour les patients et les systèmes de sécurité sociale.

Or, ces médicaments biosimilaires sont loin d'être considérés comme de simples copies, ils font même l'objet de nombreux débats scientifiques. Que sont véritablement ces médicaments ? Quelles exigences réglementaires conditionnent leur autorisation de mise sur le marché ? Enfin, peuvent-ils être interchangeables aux biomédicaments de référence ?

Nous nous proposons dans cet article, de discuter les enjeux relatifs à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires par leur comparaison aux biomédicaments de référence.

## 2. Définitions

L'article 210 du journal officiel de la république algérienne N°46 du 29/07/2018 définit le **produit bio thérapeutique** comme « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite » ;[1]

Ce même article définit le **produit bio thérapeutique similaire** comme « tout médicament similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un produit bio thérapeutique de référence. Un produit bio thérapeutique ne peut être qualifié de produit bio thérapeutique de référence que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation »

Le code de la santé publique dans son article L.5121-1 définit un médicament biosimilaire comme « Un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire».[2]

La complexité de ces produits et de leurs procédés de fabrication fait que les copies ne peuvent être complètement identiques aux biomédicaments de référence ; ils sont dits donc « biosimilaires »

En octobre 2017, vingt et une spécialités biosimilaires étaient déjà commercialisées en Europe (tableau 1) et beaucoup d'autres molécules biologiques similaires sont en cours de développement [3].

**Tableau 1:** Liste de référence des groupes biologiques similaires [3]

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIBA	AMGEVITA . SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	INHIXA . THOHINANE
Epoétéine	EPBEX	EPOETIN ALFA HEXAL BINOCBIT ABSEAMED SILAPO BETACRIT
Etanercept	ENBBEL	.BENEPALI LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	TEVAGHASTIM RATIOGRASTIM FILGRASTIM HEXAL ZARZIO NIVESTIM GRASTOFIL ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL. F	OVALEAP . BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	REMSIMA . INFLECTRA FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	ABASAGLAFI LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA  Les spécialités MABTEHRA 1400 mg solution pour injection sous-cutanée et MABTEHRA 1600 mg solution pour injection sous-cutanée mg n'ont pas de médicament biosimilaire associé	TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	MOWMIA .  TERROSA

Avant d'entamer les différences existantes entre ces deux catégories de biomédicaments, il est à noter qu'au sein des biomédicaments de référence, des variabilités intrinsèques peuvent exister. Ils voient leurs procédés de fabrication modifiés à plusieurs reprises en vue d'améliorer leur stabilité, ou de répondre à de nouvelles exigences réglementaires.

Les biomédicaments actuellement prescrits peuvent être considérés comme leurs propres biosimilaires, en comparaison de ce qu'ils étaient au moment d'autorisation de mise sur le marché [4,5].

C'est le cas de l'infliximal de référence (Remicade®) dont le procédé de fabrication a

été modifié plusieurs fois depuis sa commercialisation en France depuis les années 2000. Chaque changement doit être strictement contrôlé selon les recommandations de l'europeanmedecinesagency (EMA) et de l'international Conférence of Harmonisation (ICH) afin de s'assurer de l'absence de différence significative en termes d'efficacité et de tolérance avant et après changement du processus de fabrication [5]

De ce fait, si les méthodes biologiques d'extraction sont si complexes qu'elles conduisent même pour le produit princeps à des différences d'un lot à un autre, d'un site de fabrication à un autre, comment ne pas

s’attendre au moins à des différences de même type pour un biosimilaire issu d’autres sources d’extraction ?

**→ Quelles différences y a-t-il avec les médicaments génériques ?**

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques classiques se distinguent par plusieurs critères :

D’abord par le procédé de fabrication : les médicaments biosimilaires sont issus de source biologique, ils ont donc une structure moléculaire très complexe et une taille très importante. Après avoir reçu un gène particulier d’expression (hybridome), ces cellules produisent des protéines spécifiquement conçues pour traiter les différentes pathologies. Une autre protéine dirigée exactement contre le même récepteur n’aura jamais la même structure chimique si elle n’est pas issue du même gène d’expression. Comment savoir si ces différences n’auront-elles pas de conséquences en termes d’efficacité et de sécurité ?[5]

De plus, arrivée à la phase de production industrielle, Cette dernière implique des processus tels que la fermentation, la purification, ce qui induit des variabilités en termes de lignées cellulaires utilisées ainsi que les conditions de croissances et de purification. Ces différences même minimales peuvent induire des variations dans l’activité biologique de la molécule et dans le profil d’immunogénécité des biomédicaments.

En parallèle, les médicaments génériques issus de synthèse chimiques sont de petites molécules, possèdent une structure bien définie et peuvent de ce fait être analysés. On peut à titre d’exemple comparer le poids moléculaire de l’aspirine qui avoisine 180 Da contre le poids moléculaire d’un anticorps monoclonal qui avoisine 150 000 Da [6, 7].

Cette grande taille impose un très haut niveau d’expertise technique dans la production de médicaments biologiques comportant quelques 250 essais en cours de fabrication, contre environ 50 essais pour les médicaments à petites molécules.

La complexité de la composition et la grande taille des molécules biologiques font que les médicaments biologiques peuvent être reconnus comme « étrangers » par l’organisme et acquièrent une capacité de provoquer des réactions immunitaires et indésirables. Par contre, les molécules chimiques sont généralement trop petites pour être reconnues par le système immunitaire.

Cette immunogénécité est influencée par de nombreux facteurs qui peuvent être liés au traitement (durée du traitement, fréquence d’administration) mais surtout aux propriétés de la molécule (processus de glycosylation, présence d’impuretés ou de contaminants...)

Le tableau 1 résume les principales différences entre les médicaments génériques et les médicaments biosimilaires.

**Tableau 2** : Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
<b>Procédé de fabrication</b>	Synthèse chimique	Synthèse biologique
<b>Taille et poids moléculaire</b>	Petite taille et faible poids moléculaire	Grande taille et poids moléculaire élevé
<b>Structure moléculaire</b>	Simple et homogène	Complexe et hétérogène
<b>Durée de développement</b>	Courte (1 à 3 ans)	Longue (5 à 6 ans)
<b>Coût du développement</b>	1 à 3 millions d’euros	100 à 300 millions d’euros
<b>Dossier de demande d’AMM</b>	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dossier préclinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie ;</li> <li>- Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et III</li> </ul>

## → Cadre réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché

En Europe, et conformément au règlement CE n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 /03/2004, les médicaments biosimilaires doivent être enregistrés selon la procédure dite centralisée. Cette procédure centralisée est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les nouvelles substances dans les domaines du cancer, des maladies neurodégénératives, du SIDA et du diabète [8, 9].

La procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments à Londres. Ceci permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen après examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA).

Dans le cas d'une commercialisation souhaitée en dehors de l'Union Européenne, un nouveau dépôt de dossier doit être effectué auprès de l'autorité nationale concernée du pays demandeur comme l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) pour Algérie.

Contrairement au médicament générique, l'obtention de l'AMM du médicament biosimilaire nécessite la réalisation d'essais précliniques et cliniques appropriés. Le dossier d'AMM doit être structuré comme pour tout médicament selon le modèle CTD (Common Technical Document) d'harmonisation globale avec 5 modules :

- Module 1 : informations administratives
- Module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : partie Qualité (substance active et produit fini)
- Module 4 : données Non cliniques (pharmacologie, cinétique, toxicologie)
- Module 5 : données Cliniques (essais cliniques)

L'octroi de l'AMM repose sur la notion de comparabilité extensive par le biais d'un exercice de comparabilité.

La conduite de cet exercice est dictée dans la guideline ICH Q5E "Comparability of Biotechnological/Biological Products" et dans la guideline "Evaluation of similarbiotherapeuticproducts" de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [10]

.Le but de cette guideline est de prévenir l'apparition certains effets indésirables graves comme par exemple les cas d'érythroblastopénies survenues chez des patients insuffisants rénaux dialysés au début des

années 2000 suite à l'administration d'époétine alfa [11].

Un changement "mineur" de formulation (en raison de la confidentialité du procédé de fabrication malgré la chute du brevet dans la domaine publique) réalisé par le fabricant avait provoqué chez les patients la formation d'anticorps anti-érythropoïétine, rendant alors inactif le médicament et provoquant de graves anémies.

Dans cette étude, l'EMA exige la réalisation de : [12] [13].

- **Comparabilité physicochimique** :telles que la structure primaire, secondaire et tertiaire, le poids moléculaire, la charge et l'hydrophobicité doivent être analysées et comparées entre les deux produits grâce à des méthodes analytiques appropriées.

- **Comparabilité de l'activité biologique** : c'est la capacité d'un produit à réaliser un effet biologique donné, Cette activité doit être comparée entre le biosimilaire et la référence. Le demandeur peut également l'utiliser pour confirmer la structure d'ordre supérieur de son produit. Lorsque le produit possède plusieurs activités biologiques, il est nécessaire de réaliser plusieurs tests afin d'évaluer ces différentes activités.

- **Comparabilité des propriétés immunochimiques** : Dans le cas des anticorps monoclonaux propriétés immunochimiques doivent être étudiées et elles doivent être comparables, entre le biosimilaire et la référence, en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle du fragment Fc (cristallisable).

- **Comparabilité des impuretés** : Les impuretés liées au produit et au procédé de fabrication, doivent être identifiées, quantifiées et comparées entre le biosimilaire et la référence. Etant donné la différence de procédé de fabrication, des différences significatives au niveau du profil d'impuretés peuvent être attendues et doivent faire l'objet d'une évaluation de l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité. Des études non cliniques et cliniques seront à ce niveau nécessaires pour confirmer l'absence d'impact.

- **Etudes de stabilité** : notamment dans des conditions accélérées et de stress permettent de déterminer le profil de dégradation qui devra être comparé entre le biosimilaire et le médicament de référence. Elles pourraient permettre également l'identification de subtiles différences entre les deux produits qui n'auraient pas été détectées précédemment. Les résultats obtenus pourraient

donc entraîner l'ajout de nouvelles méthodes de contrôles.

- **Comparabilité non clinique** : est évaluée grâce à des études comparatives utilisant des technologies de pointe, sur la forme finale, in vitro et in vivo. Pour les études in vitro, il est possible d'utiliser les données obtenues à partir de l'analyse de l'activité biologique réalisée. Concernant les études in vivo, les espèces animales utilisées doivent être pertinentes, c'est-à-dire une espèce dans laquelle le médicament biologique de référence a montré une activité pharmacodynamique et/ou toxicologique. La toxicité non clinique est déterminée par au moins une étude toxicologique à doses répétées. Les études de génotoxicité, cancérogénicité et de toxicologie de reproduction ne sont normalement pas exigées du fait de la démonstration de la similarité par l'exercice de comparabilité et de la connaissance des résultats de ces études pour le médicament biologique de référence, sauf si elles sont indiquées par les résultats de toxicologie à doses répétées.

- **Comparabilité clinique** : permet de démontrer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. Pour ce faire, des études de pharmacocinétique, pharmacodynamie, suivies d'un essai clinique de phase III seront réalisés. Les conditions de tests doivent être suffisamment sensibles pour pouvoir mettre en évidence d'éventuelles différences pertinentes entre les deux produits.

Les études de pharmacocinétique sont comparatives, effectuées en dose unique généralement (dose où la sensibilité de détecter une différence est la plus grande) et en cross-over dans une population homogène de volontaires sains. Les études de pharmacodynamie sont souvent effectuées en combinaison avec celles de pharmacocinétique et permettent d'évaluer la relation entre la dose d'exposition et l'effet.

Enfin, la similarité de l'efficacité et de la sécurité est évaluée grâce à un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle de préférence et sur une population sensible.

Les essais cliniques effectués doivent être suivis d'un plan de pharmacovigilance après la mise sur le marché du médicament biosimilaire.

En observant de façon plus critique ces indications et les exigences pour l'évaluation de l'efficacité, on remarquera que les études cliniques de phase I et III sont exigées pour une seule indication (généralement la plus commune). Autrement dit, le biosimilaire n'a

pas fait ses preuves dans chacune des indications (figure 1)



**Figure 1** : exigence des études cliniques selon le mécanisme d'action [14].

Dans ce cas, le clinicien doit avoir une vision claire et surtout critique sur les essais cliniques de comparabilité effectués mais surtout les essais cliniques non effectués. Cette information permet d'être particulièrement vigilant devant une situation n'ayant pas été spécifiquement étudiée, qu'il s'agisse d'une indication, d'une dose ou d'une population différente de celle ayant fait l'objet de la recherche (figure 2) [14].



**Figure 2** : Possibilités rencontrées lors de la prescription des biosimilaires.

### → Interchangeabilité et évolution de la réglementation

Contrairement à l'AMM obtenus à l'échelle européenne, l'EMA laisse le choix à chaque état membre de définir ses propres règles en matière :

- D'interchangeabilité qui est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Et, de substitution qui relève des prérogatives du pharmacien.

En Hongrie, par exemple, toute initiation du traitement doit se faire avec un médicament biosimilaire.

En France, l'agence nationale de sécurité des médicaments (l'ANSM) a émis la recommandation de ne pas remplacer un biomédicament par un autre en cours du traitement [15].

L'évolution des connaissances et les données d'efficacité et de sécurité rassurantes au sein de l'UE l'ont amenée à réviser sa position sur l'interchangeabilité des biomédicaments sous trois conditions :

- Information et obtention de l'accord du patient ;
- Mise en place d'une surveillance clinique appropriée ;
- Assurance de la traçabilité du produit concerné.

Ce positionnement intervient dans le cadre d'une réflexion sur le décret d'application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014. Ce décret statue que le pharmacien est autorisé à substituer à un biomédicament de référence un biosimilaire appartenant au même groupe biologique similaire, uniquement dans le cas d'une initiation du traitement, et si le prescripteur n'a pas exclu cette possibilité de substitution.

Ce cadre législatif a par la suite évolué et la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires.

Selon l'instruction :

N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biosimilaires, à leurs similaires ou « biosimilaires », et

à l'interchangeabilité en cours des traitements émanant de la direction de la sécurité sociale :

Il est désormais possible de remplacer à tout moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire (article L. 5125-23-2 du code de la santé publique). [16]

Cette modification de la législation, et l'introduction de la possibilité de recours aux médicaments biosimilaires à tout moment du traitement, s'est notamment appuyée sur le rapport de l'ANSM, qui fait état de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments au sein de l'Union européenne, et sur l'évolution des connaissances.

Ainsi, la prescription des médicaments biosimilaires devient-elle comparable à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit à l'initiation ou au cours d'un traitement.

Cette décision d'interchangeabilité survenue après réflexion vise beaucoup d'enjeux, notamment :

- Des enjeux économiques majeurs : en effet, la diminution du prix des médicaments biosimilaires est évaluée de 15 à 30% par rapport aux médicaments de référence. Cette baisse du prix bien qu'elle est moins importante que celle pratiquée pour les médicaments génériques, est susceptible d'engendrer des économies considérables dans le domaine de la santé, notamment dans la prise en charge des maladies cancéreuses, inflammatoires, diabète...etc
- Diversification de l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée et donc la réduction des risques de rupture de stock ;
- Meilleure adaptation des appels d'offre des hôpitaux permettant la création d'une concurrence entre les produits disponibles.

### 3. Conclusion

Les médicaments biosimilaires font partie intégrante du paysage pharmaceutique.

Ces médicaments sont particuliers du fait de la complexité de leur condition de production et d'exigences réglementaires qui leur sont propres. Ils sont aujourd'hui un précieux levier pour réaliser des économies et maîtriser les dépenses de santé tout en améliorant l'accès des patients aux traitements innovants.

#### 4. Références bibliographiques

1. Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé du journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire.
2. Code de santé publique article L51 21-1 modifié par la loi n° 2018 du 22 décembre 2018- article 66 (V)
3. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, décision du portant inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R. 5121-9-1 du code de la santé publique.
4. Schneider CK. Biosimilar in rheumatology ; The wind of change. Ann Rheum Disc 2013 ; 72 :315-318
5. Morgane BECK, BRUNO Michel, Marie-Christine RYBARCZYK – Vigouret, Dominique LEVEQUE, Christelle SORDET, Jean SIBILIA, Michel VELTEN Les médicaments biosimilaire : quels enjeux pour les professionnels de la santé ? mt 2016 ; xxx (xxx) : 1-10 doi:10.1684/met.2016.0595
6. Ce qu'i faut savoir sur les médicaments biosimilaires. Document Consensuel d'information 2013
7. TOUSSIROT. E, BERAU.M. Biosimilaires des agents biologiques ; Que faut-il penser ? Med Ther 2013 ;19 :146-150.
8. Lechat P, Procédures Européennes d'Autorisations de mise sur le marché des médicaments, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).
9. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. Document consensuel d'information. Commission européenne. Ref : (2014) 4263293-18/12/2014.
10. Aurélie Laura ARGENTIN ; Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique ; Thèse de doctorat soutenue le 10 décembre 2014.
11. Université TOULOUSE III PAUL SABATIER. UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
12. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K, "Regulatory, Clinical and Commercial Considerations," in Biosimilars of Biological Drug Therapies, vol. 71, 2011.
13. World Health Organization, Guidelines on evaluation of similarbiotherapeutic products (SBPs), 2009.
14. European Medicines Agency, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005.
15. Serraj K. Usage des biosimilaires Entre réglementation et bon sens clinique. mt 2016 ; 22 (4) : 213-6 doi:10.1684/met2016.0589.
16. Declerck PJ. Produits biologiques et biosimilaires : science et implications. JPharmClin 2013 ; 32(1) : 17-22 doi:10.1684/jpc.2013.0242
17. Instruction n° DGOS/ PF2/ DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2 017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements. Article L. 5125-23-2 du code de la santé publique.