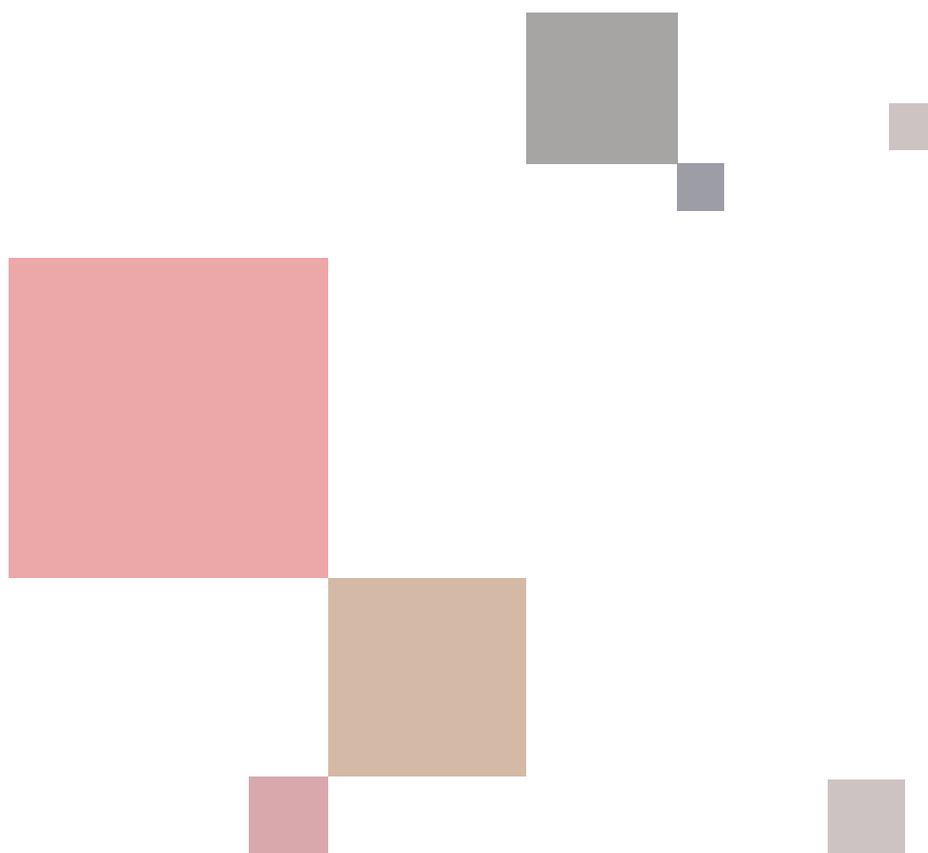


# DES MÉDICAMENTS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES AUX MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES : ÉTAT DES LIEUX

JUILLET 2011



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 facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang sont des exemples de produits biologiques.

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 et c'est cette copie que l'on désigne comme un biosimilaire. 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. Les 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 s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.

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. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique qui est requise pour les génériques.

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.

Quatorze spécialités pharmaceutiques représentant trois substances actives différentes (hormone de croissance, G-CSF et érythropoïétine alfa) ont été autorisées aujourd'hui en Europe sous le statut de biosimilaire. Sept demandeurs ont déposé des dossiers de biosimilaires (2 pour l'hormone de croissance, 2 pour l'érythropoïétine et 3 pour le G-CSF) et chaque demandeur a effectué plusieurs demandes d'AMM (nom de marque différent) pour le même principe actif.

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 30 % moins chers que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle que moins de 10 % des prescriptions. À l'instar des médicaments génériques, leur commercialisation et l'arrivée prochaine de nouveaux produits biosimilaires devraient provoquer une baisse mécanique du prix des médicaments biologiques de référence.

# Sommaire

1. Pourquoi Le concept du générique n'est pas applicable aux médicaments d'origine biologique ?	4
2. Médicaments biologiques	5
3. Concept de biosimilarité	6
4. Enregistrement des produits biosimilaires	7
5. Médicaments biosimilaires autorisés en Europe	9
5.1. Epoïétines	9
5.2. Filgrastim	11
5.3. Somatropine	14
6. Nouvelle génération de médicaments biosimilaires	16
<i>Anticorps monoclonaux biosimilaires</i>	16
7. Marché des médicaments biosimilaires	17
8. Bon usage des médicaments biosimilaires	18
9. Liens	19

## I. Pourquoi Le concept du générique n'est pas applicable aux médicaments d'origine biologique ?

Pour expliquer le concept de médicament biosimilaire, on le compare volontiers à celui du médicament générique. Ces deux notions sont assez semblables pour aider à la pédagogie, mais très différentes à bien des égards. Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de « générique » s'applique une fois la période de protection (brevets et AMM) 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 bio-équivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées (pour les médicaments actifs par voie générale, la bio-équivalence est définie par une équivalence des concentrations sanguines).

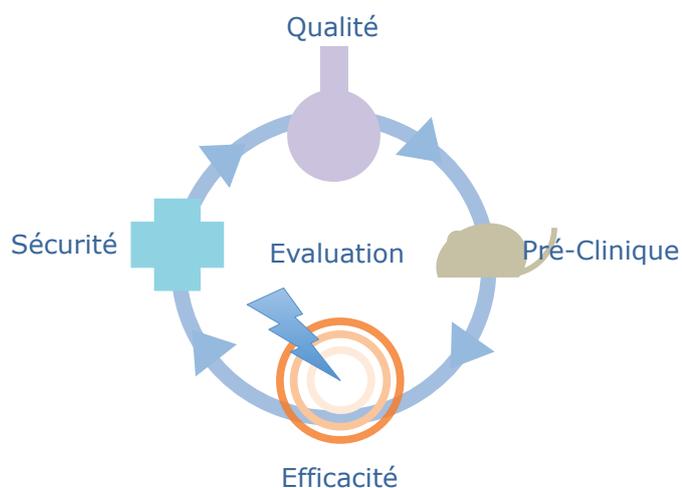
La bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des étude(s) *in vitro* et *in vivo* appropriée(s) de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM),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

Dans le domaine des médicaments biologiques, et plus particulièrement des médicaments dits biotechnologiques, les brevets et autres certificats de protection des données commencent à tomber dans le domaine public. Pour ces principes actifs d'origine biologique, et en miroir de l'approche générique pour les médicaments chimiques, la question se pose d'ouvrir cette même possibilité de développer, des « copies » de ces médicaments biologiques/biotechnologiques et d'autoriser leurs AMM selon la même procédure allégée du médicament générique.

## 2. Médicaments biologiques

Les substances biologiques (obtenues à partir de systèmes biologiques vivants) sont des molécules complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale et leur formule chimique. Ces structures complexes ne peuvent pas être obtenues par la chimie de synthèse.

Figure 1 : Les médicaments chimiques différents des médicaments biologiques. À partir d'une voie de synthèse chimique, une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif est obtenue. Une population mixte de la molécule active sous des formes variantes est obtenue compte tenu de la complexité des processus biologiques.



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

Pendant, malgré la réalisation de l'ensemble de ces analyses très complexes, il reste impossible de totalement garantir que le profil de la molécule a pu être vérifié (ce qui n'est pas le cas pour les médicaments chimiques qui peuvent être analysés totalement par une série d'analyses). C'est pourquoi une attention particulière doit être portée au procédé de production.

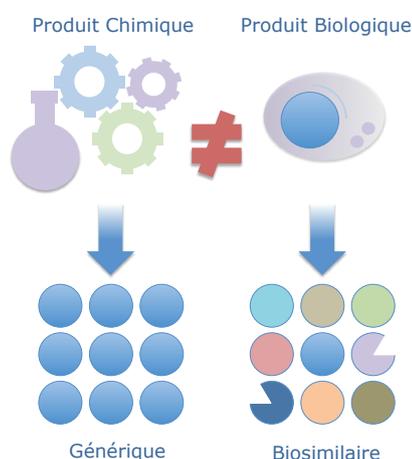
Ce procédé de production est lui-même complexe car il fait appel aux systèmes biologiques vivants, qui présentent des sources de variabilité à prendre en compte dans le contrôle de la qualité finale des lots de production.

Enfin, sur le plan clinique (tolérance et efficacité), 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 par la présence d'impuretés ou de produits de dégradation.

### 3. Concept de biosimilarité

Il n'est pas possible d'appliquer l'approche générique aux médicaments biologiques. Il a été nécessaire de développer une approche spécifique pour évaluer les copies des médicaments biologiques, sans leur imposer toutefois le développement complet que l'on attend pour une nouvelle molécule. Cette approche est résumée sous le terme de « médicament biologique similaire à un médicament de référence » (concept de biosimilarité). Ce concept a été développé en Europe au début des années 2000, et une nouvelle réglementation a été mise en place en 2004 pour permettre le développement et l'enregistrement de produits biologiques, similaires à des médicaments biologiques de référence et dont les brevets étaient tombés dans le domaine public.

Figure 2 : Evaluation des produits biosimilaires. La comparaison porte sur une analyse extensive et comparée des données de qualité pharmaceutique, toxicologiques, d'efficacité et de sécurité clinique.



Le concept de biosimilaire repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments, l'un étant le médicament de référence, commercialisé depuis plus de 10 ans dans l'union européenne, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré « biosimilaire » au médicament de référence. La comparaison porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique et toxicologique (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance) entre le médicament qui se réclame similaire et le médicament biologique de référence.

Figure 3 : Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire. CMC : Chemistry, Manufacturing, Control.



## 4. Enregistrement des produits biosimilaires

Le développeur d'un médicament biosimilaire doit déposer un dossier de demande d'AMM, qui comprendra des données documentant :

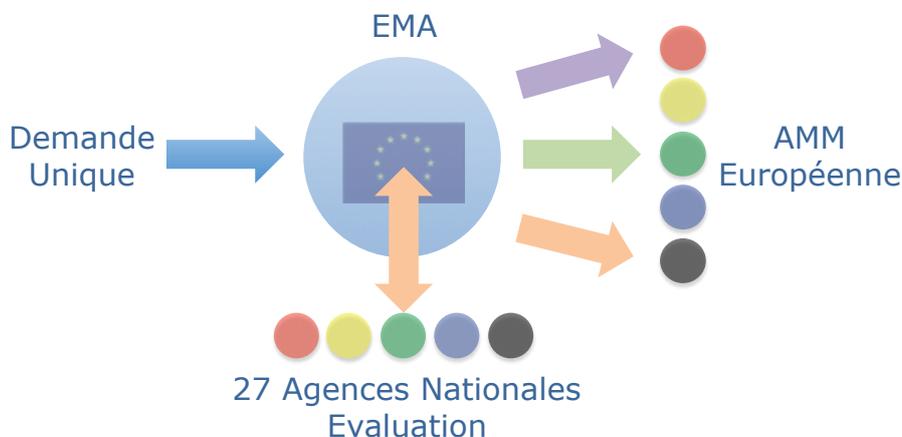
- la qualité pharmaceutique du produit, telle qu'elle découle du procédé de production qui aura été développé. Ces données de qualité seront comparées extensivement aux critères de qualité du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire ou de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence ;
- les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera, à nouveau, comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (étude pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non 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, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence.

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 la procédure, les médicaments biosimilaires qui ont été développés jusqu'à présent sont des protéines recombinantes. À ce titre, conformément à la directive 2011/83, ils doivent être enregistrés selon la procédure dite centralisée avec examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (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 27 états membres et même nom commercial), et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

Figure 4 : L'Agence Européenne du Médicament centralise la demande d'AMM. Les données sont ensuite évaluées simultanément par les 27 pays membres de l'Union.



Pour l'évaluation du dossier de demande d'autorisation, le CHMP choisit un pays Rapporteur et un pays Co-rapporteur chargés de procéder, en parallèle, à l'évaluation du dossier d'AMM. Les rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé un rapport qui sera soumis aux autres membres du Comité 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 comité, en séance plénière, se prononce sur les rapports des Rapporteurs et Co-rapporteurs, établit une liste commune des questions auxquelles le demandeur devra apporter une réponse satisfaisante dans les 6 mois. Une fois que l'ensemble du dossier aura été reçu, critiqué, et que le demandeur aura répondu aux questions posées, le comité émet éventuellement un avis positif sur la demande, propose un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'EMA adresse ensuite le dossier à la Commission Européenne qui va transformer l'avis positif en une AMM officielle qui sera valide pour la commercialisation dans les 27 états membres.

Cette procédure est commune à toute demande d'AMM par la procédure centralisée.

## 5. Médicaments biosimilaires autorisés en Europe

Quatorze spécialités pharmaceutiques représentant trois substances actives différentes (hormone de croissance, G-CSF et érythropoïétine alpha) sont autorisées aujourd'hui en Europe. Sept demandeurs ont déposé des demandes d'autorisation de biosimilaires (2 pour l'hormone de croissance, 2 pour l'érythropoïétine et 3 pour le G-CSF) et chaque demandeur a effectué plusieurs demandes d'AMM (nom de marque différent) pour le même principe actif, d'où les 14 AMM biosimilaires actuellement disponibles en Europe.

Le CHMP a considéré que le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité était pour chacun deux comparable à celui des spécialités de référence et a conclu que, comme pour les médicaments de référence, le rapport bénéfique/risque était favorable. Il a, dès lors, recommandé qu'une AMM soit délivrée pour ces produits biosimilaires. L'AMM a ensuite été octroyée par décision de la Commission Européenne.

### 5.1. Epoïétines

L'époétine alfa 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. Le médicament de référence est Eprex.

Afin de démontrer la similarité entre l'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 l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour l'érythropoïétine de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

**Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal** (Spécialités identiques commercialisées sous trois dénominations différentes)

Cette spécialité a été étudiée pour démontrer sa similitude au médicament de référence, Eprex. Le produit biosimilaire injecté par voie intraveineuse, a été comparé à Eprex au cours d'une étude principale portant sur 479 patients insuffisants rénaux anémiques. Tous les patients ont été traités par injection intraveineuse d'Eprex pendant au moins huit semaines avant de recevoir le produit biosimilaire ou de continuer à prendre Eprex. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification des taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et la période d'évaluation, comprise entre les semaines 25 et 29. Le laboratoire a également présenté les résultats d'une seconde étude clinique comparant les effets du produit biosimilaire injecté par voie sous-cutanée à ceux d'Eprex chez 114 patients atteints de cancer sous chimiothérapie.

La spécialité biosimilaire s'est avérée être aussi efficace qu'Eprex 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 Eprex. L'étude menée chez des patients sous chimiothérapie a montré que le produit biosimilaire s'est avéré être aussi efficace qu'Eprex lorsqu'il était injecté par voie sous-cutanée.

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Abseamed/Binocrit/EPO Hexal (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.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Abseamed à Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG, pour Binocrit à Sandoz GmbH, et enfin à Hexal AG pour Epoetin alfa Hexal le 28 août 2007 dans les indications suivantes :

- traitement de l'anémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ou d'autres problèmes rénaux ;
- traitement de l'anémie chez les adultes recevant une chimiothérapie pour le traitement de certains types de cancer et réduire les besoins de transfusions sanguines ;
- pour accroître la quantité de sang pouvant être prélevée chez les patients adultes atteints d'anémie modérée qui vont subir une opération et donner leur propre sang avant l'intervention (transfusion sanguine autologue) ;
- pour réduire le besoin de transfusions sanguines chez l'adulte souffrant d'anémie modérée sur le point de subir une intervention orthopédique (osseuse) majeure, telle qu'une opération de la hanche. Le médicament est utilisé chez des patients présentant des taux sanguins de fer normaux, susceptibles de connaître des complications en cas de transfusion, qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue avant l'intervention chirurgicale et chez lesquels on prévoit des pertes sanguines de 900 à 1 800 ml.

#### **Retacrit, Silapo** (Spécialités identiques commercialisées sous deux dénominations différentes)

Silapo/Retacrit a fait l'objet d'études visant à montrer qu'il est comparable au médicament de référence dans des modèles expérimentaux et chez les êtres humains.

La spécialité biosimilaire injectée par voie intraveineuse a été comparée au médicament de référence 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 Silapo/Retacrit à ceux d'Eprex concernant la correction du nombre de globules rouges chez 609 patients sur 24 semaines. La seconde étude a comparé les effets de Silapo/Retacrit à ceux d'Eprex 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 Eprex pendant au moins trois mois ; ils sont ensuite soit passés à Silapo/Retacrit, soit restés sous Eprex 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 Silapo/Retacrit injecté par voie sous-cutanée : l'une d'elle incluait 261 patients recevant une chimiothérapie et l'autre visait à comparer Silapo avec Eprex chez 462 patients présentant une anémie liée à une insuffisance rénale.

Silapo/Retacrit s'est avéré aussi efficace qu'Epex s'agissant de la correction et du maintien du nombre de globules rouges. Dans l'étude de la correction, les taux d'hémoglobine se situaient autour de 11,6 g/dl pendant les quatre dernières semaines de l'étude, après une augmentation à partir d'une valeur initiale d'environ 8,0 g/dl avant le traitement. Dans l'étude menée chez des patients déjà sous traitement par une époétine, les taux d'hémoglobine étaient maintenus autour de 11,4 g/dl lorsque les patients recevaient le produit biosimilaire et lorsqu'ils recevaient Epex. Dans les deux études, la dose d'époétine reçue était la même pour les deux médicaments.

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

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

## 5.2. Filgrastim

Le Filgrastim est proche d'une protéine humaine appelée « facteur de croissance de la lignée granulocytaire » (G-CSF) qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse. Cette substance est indiquée pour stimuler la production de globules blancs. Le médicament de référence de ces médicaments biosimilaires est Neupogen.

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 G-CSF 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 l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour le G-CSF de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

**Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Ratiograstim, Tevagrastim** (Spécialités identiques commercialisées sous quatre 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.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Filgrastim Ratiopharm/Ratiograstim à Ratiopharm GmbH, pour Biograstim à CT Arzneimittel GmbH et enfin à Teva Generics GmbH pour Tevagrastim le 15 septembre 2008 dans les indications suivantes :

Biograstim/Filgrastim Ratiopharm/Ratiograstim/Tevagrastim est utilisé pour stimuler la production de globules blancs dans les situations suivantes :

- pour réduire la durée de la neutropénie et l'apparition de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie qui est cytotoxique ;
- pour réduire la durée de neutropénie chez les patients recevant un traitement destiné à détruire les cellules de moelle osseuse avant une transplantation de moelle osseuse, si ces patients présentent un risque de neutropénie sévère prolongée ;
- pour augmenter les taux de neutrophiles et réduire les risques d'infection chez les patients atteints de neutropénie, qui présentent des antécédents d'infections graves à répétition ;
- pour traiter les neutropénies persistantes chez les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres traitements sont inappropriés.

Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Ratiograstim, Tevagrastim peuvent également être utilisés chez les patients qui sont sur le point de donner des cellules souches sanguines en vue d'une transplantation, pour aider la moelle osseuse à produire ces cellules.

Ces indications sont identiques à celles de Neupogen.

#### **Filgrastim Hexal, Zarzio** (Spécialités 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 Zarzio/Filgrastim Hexal 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 des 10 premiers jours de traitement. Au cours des études, Zarzio/Filgrastim Hexal et Neupogen ont induit des augmentations similaires des taux de neutrophiles sanguins chez les volontaires sains. Ce résultat a été jugé suffisant pour démontrer que les bénéfices de Zarzio/Filgrastim Hexal étaient comparables à ceux du médicament de référence.

L'effet indésirable le plus communément observé sous cette 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 Zarzio/Filgrastim Hexal est utilisé.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Zarzio à Sandoz GmbH et pour Filgrastim Hexal à Hexal AG le 06 février 2009 dans les indications suivantes :

Zarzio/Filgrastim Hexal est utilisé pour stimuler la production de globules blancs dans les situations suivantes :

- pour réduire la durée de la neutropénie et l'apparition de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie ;
- pour réduire la durée de neutropénie chez les patients recevant un traitement destiné à détruire les cellules de moelle osseuse avant une transplantation de moelle osseuse, si ces patients présentent un risque de neutropénie sévère prolongée ;
- pour augmenter les taux de neutrophiles et réduire les risques d'infection chez les patients atteints de neutropénie, qui présentent des antécédents d'infections graves à répétition ;
- pour traiter les neutropénies persistantes chez les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres traitements sont inappropriés.

Zarzio/Filgrastim Hexal peut également être utilisé chez les personnes qui sont sur le point de donner des cellules souches de sang en vue d'une transplantation, pour aider la moelle osseuse à produire ces cellules.

Ces indications sont identiques à celles de Neupogen.

### **Nivestim**

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

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

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

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne pour Nivestim à Hospira UK Limited le 8 juin 2010 dans les indications suivantes :

- pour réduire la durée de la neutropénie et l'apparition de la neutropénie fébrile chez les patients sous chimiothérapie qui est cytotoxique ;

- pour réduire la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement destiné à détruire les cellules de moelle osseuse avant une transplantation de moelle osseuse, si ces patients présentent un risque de neutropénie sévère prolongée ;
- pour augmenter les taux de neutrophiles et réduire les risques d'infection chez les patients atteints de neutropénie, qui présentent des antécédents d'infections graves à répétition ;
- pour traiter les neutropénies persistantes chez les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres traitements sont inappropriés.

Neupogen peut également être utilisé chez les personnes qui sont sur le point de donner des cellules souches de sang en vue d'une transplantation, pour aider la moelle osseuse à produire ces cellules.

Ces indications sont identiques à celles de Neupogen.

### 5.3. Somatropine

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. Les médicaments de référence de ces médicaments biosimilaires sont Genotropin ou Humatrope. 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.

### Omnitrope

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

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

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne 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.

### **Valtropin**

Valtropin a été étudié pour démontrer sa similitude au médicament de référence, Humatrope. Valtropin a été comparé à Humatrope sur 149 enfants présentant un déficit en hormone de croissance et n'ayant jamais reçu de traitement. L'étude a duré 12 mois ; des mesures de la taille des enfants au début et la fin de l'étude et de la vitesse de croissance pendant l'étude ont été effectuées. Au bout de 12 mois, les traitements par Valtropin et Humatrope ont permis d'obtenir des augmentations similaires de la taille et de la vitesse de croissance (vitesses respectives de +11,4 et +10,5 cm par an). Il a donc été démontré que Valtropin était aussi efficace qu'Humatrope.

Les effets indésirables observés avec Valtropin ont été de type et de gravité similaires à ceux observés avec le médicament de référence, Humatrope. Les effets indésirables les plus courants (observés chez 1 à 10 patients sur 100) sont : chez les enfants, œdème léger, réactions cutanées locales temporaires, taux faibles d'hormone thyroïdienne ; chez les adultes, céphalées, oedème, engourdissement, fourmillements, douleurs et troubles articulaires et douleurs musculaires. De plus, comme avec tous les médicaments à base de protéines, certains patients peuvent 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'Union européenne pour Valtropin à BioPartners GmbH le 24 avril 2006 dans les indications suivantes :

Valtropin est indiqué pour les enfants dans les cas suivants :

- enfants présentant des troubles de la croissance en raison d'un déficit en hormone de croissance (traitement substitutif) ;
- enfants dont le déficit de croissance est dû au syndrome de Turner, confirmé par une analyse chromosomique ;
- enfants pré-pubères, qui n'ont pas grandi en raison d'insuffisance rénale chronique.

Valtropin est également indiqué pour les adultes dans le cas suivant :

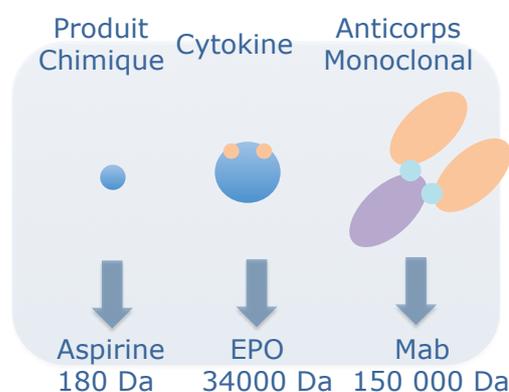
- patients adultes présentant un déficit marqué en hormone de croissance (traitement substitutif).

## 6. 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). Les anticorps monoclonaux sont des copies identiques d'anticorps naturellement présents dans l'organisme et sont 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.

Figure 5: Les substances biologiques sont des molécules complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale et leur formule chimique.



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.

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).

Aucun anticorps monoclonal biosimilaire n'est autorisé à l'heure actuelle en Europe. Les brevets d'anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera (Rituximab, Roche), Herceptin (Trastuzumab, Roche) ou Remicade (Infliximab) tomberont dans le domaine public dans les cinq prochaines années. La version préliminaire d'un guide décrivant les données pré-cliniques et cliniques requises pour l'obtention d'une AMM d'un anticorps monoclonal prétendant être similaire à un autre déjà autorisé est en consultation sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

## 7. Marché des médicaments biosimilaires

La pénétration des produits biosimilaires en Europe n'est actuellement pas comparable à celle des médicaments génériques car contrairement à ces derniers, les produits biosimilaires ne sont ni substituables, ni interchangeables. Ces produits sont de plus nouveaux sur le marché et leur efficacité et sécurité peu connue des prescripteurs. Six spécialités biosimilaires étaient commercialisées en France en 2010 (Binocrit, Retacrit (époétine afa), Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim (Filgrastim) et Omnitrope (hormone de croissance)). Si ces produits sont en moyenne 30 % moins chers que les produits de référence ils ne représentaient en valeur en 2010 que 9,4 % du marché ciblé en 2010. À l'instar des médicaments génériques, leur commercialisation et l'arrivée prochaine de nouveaux produits biosimilaires devrait provoquer une baisse mécanique du prix des produits biologiques de référence.

Figure 6 : Part de marché des produits biosimilaires en France en 2010

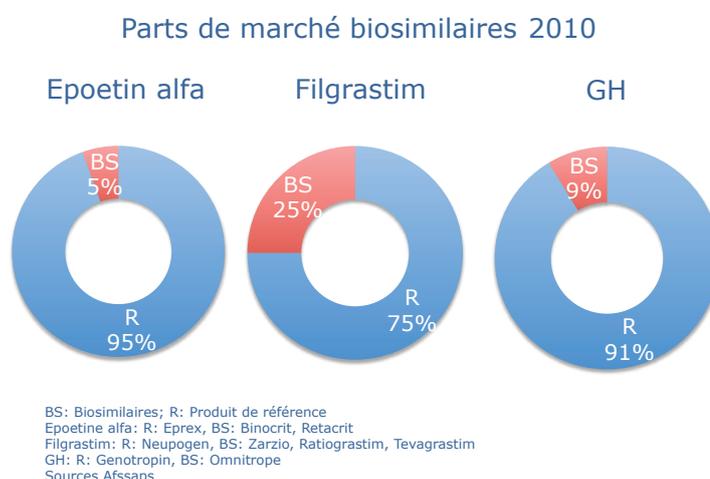
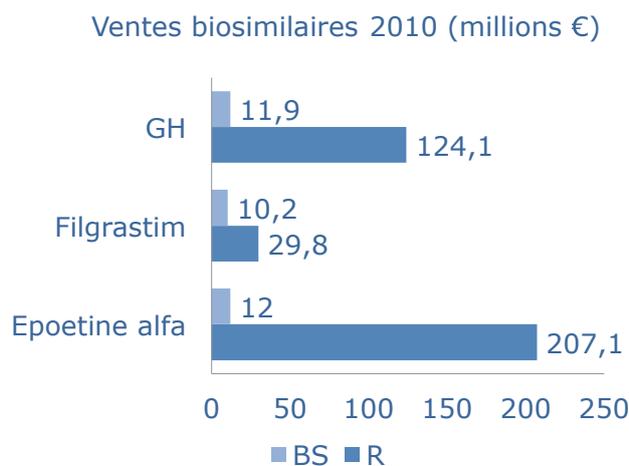


Figure 7 : Ventés des produits biosimilaires en France en 2010 (millions €)



BS: Biosimilaires; R: Produit de référence  
 Epoetine alfa: R: Eprex, BS: Binocrit, Retacrit  
 Filgrastim: R: Neupogen, BS: Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim  
 GH: R: Genotropin, BS: Omnitrope  
 Sources Afssaps

## 8. Bon usage des médicaments biosimilaires

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

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

Pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence), expose à un risque plus élevé de réponse immunologique contre la protéine d'intérêt thérapeutique et rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer, en cas de changement fréquent de médicament, lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet indésirable observé.

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

## 9. Liens

<http://www.afssaps.fr>

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



*Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé*

**L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**

143/147, boulevard Anatole France – F-93285 Saint-Denis Cedex – tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 – fax +33 (0) 1 55 87 30 12  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)