

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

État des lieux
sur les médicaments biosimilaires

FÉVRIER 2022

RÉSUMÉ SUMMARY

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 avoir des conséquences sur les propriétés cliniques des produits.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence. En effet, tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Toutefois, du fait de leur procédé de production, les médicaments biosimilaires ne peuvent être strictement identiques aux produits de référence ; le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut pas s'appliquer automatiquement.

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques autorisés 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'autorisation de mise sur le marché (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'AMM n'est donc pas délivrée sur la seule base d'une démonstration de la bioéquivalence pharmacocinétique telle que 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 pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité clinique.

La mise sur le marché des médicaments biologiques (médicaments de référence et médicaments biosimilaires) s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le titulaire de l'AMM à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif comporte les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du médicament biosimilaire. Les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de différences dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des quinze dernières années (rapports publics d'évaluation des différentes spécialités biosimilaires).

Soixante-sept [67] spécialités biosimilaires sont autorisées dans l'Union européenne (UE) en février 2022. Les médicaments autorisés dans l'EU ne sont pas obligatoirement commercialisés dans tous les États membres. Dans l'UE, 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 à ce jour. Ces spécialités sont en moyenne 40% moins chères que les spécialités et le volume de prescription de ces médicaments diffère entre l'hôpital et la ville : les biosimilaires représentent environ 70% des prescriptions hospitalières de médicaments biologiques et près de 30% des prescriptions en ville. À l'instar des médicaments génériques, leur développement et l'arrivée prochaine de nouveaux biosimilaires devrait provoquer une baisse mécanique du prix des médicaments biologiques de référence et une utilisation croissante.

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, une substitution ou une interchangeabilité entre deux médicaments biologiques en primo-prescription ou en cours de traitement peuvent aujourd'hui être envisagées sous-conditions strictes décrites dans ce rapport et dans le cadre des indications, des schémas posologiques, et des voies d'administration communes au médicament de référence. Enfin, l'ANSM recommande, en cas de changements à l'intérieur d'une famille de médicaments biologiques (médicament de référence ou biosimilaire), d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient.

A biological product is a substance produced or derived from a cell or from a living organism. Vaccines, monoclonal antibodies or growth factors are examples of biological medicinal products. The production of such drugs remains complex as it directly deals with cells or living organisms. Due to the variability of sources, manufacturing differences are inevitable, and may impact the overall clinical properties of the final products.

A biosimilar product is essentially similar to a reference biological product. From a regulatory point of view, marketing a copy of a biological drug becomes possible as soon as the patent falls into the public domain can be copied. This copy is designated as biosimilar. Since biosimilar products cannot be strictly identical to the reference product, the principle of substitution, valid at the present time for the chemical drugs and generic products, cannot apply automatically.

Biosimilar products are licensed under strict conditions to ensure patient safety. Because the manufacturing process of the reference biologic is not public, the production of biosimilar products remains a complex exercise.

The marketing authorisation application (MAA) is therefore mainly based on a comprehensive comparability exercise with a drug selected as a reference product. Submitting quality, safety and clinical efficacy data at the time of the MAA is mandatory.

Clinical criteria selected as clinical endpoints to assess the efficacy of the reference medicine at the time of the initial Marketing Authorisation (MA) phase might not be considered sensitive enough to detect possible differences between the biosimilar product and the reference product. The selection of validated and valuable clinical endpoints is therefore not necessarily a matter of clinical relevance. The selection of comparative criteria takes as well into account to their efficacy in the detection of the minimal relevant differences between the reference product and the product developed as biosimilar. The MA is consequently not only granted on the sole basis of pharmacokinetic data that are usually requested for generic product applications.

A biosimilar MAA mainly uses comparisons with a drug selected as a reference product, and requires quality, non-clinical, and clinical efficacy and safety data, unlike generic product MAA. Therefore, demonstration of biosimilarity most often requires new non-clinical and clinical trials be part of the application.

As for any other biological product, safety of biosimilars is monitored through pharmacovigilance activities. There is no specific safety requirement specifically applicable to biosimilars. The pharmacovigilance network has identified no difference in the nature, severity or frequency of adverse effects between biosimilars and reference drugs over the last 15 years.

The European Commission authorised 67 biosimilar products (February 2022). Quality, safety and efficacy profiles were considered comparable to reference product profiles, and it was concluded that the benefit / risk ratio of these products was favourable.

The biosimilar product market differs from that of generic drugs because biosimilar products are not substitutable yet. Biosimilars are on average 20 to 30% less expensive than the reference products but they do represent only a minority of prescriptions at the present time. The forthcoming approval of new biosimilar products might lead to a mechanical decline of reference biological drugs.

Rules governing interchangeability, switch and substitution of a reference medicine by its biosimilar fall within the remit of national health agencies: Taking into account the continuous analysis of quality, non-clinical and clinical data of biosimilar medicinal products, substitution or interchangeability between two biological medicinal products might now be considered under the strict conditions listed in this report. Finally, ANSM would recommend, that traceability and appropriate monitoring of the patient follow any switch between biologicals (reference medicine or biosimilar).

Auteurs :

Carole Le Saulnier

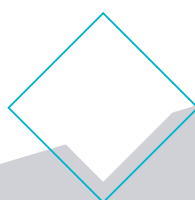
*Directrice des affaires juridiques
et réglementaires de l'ANSM*

Alexandre Moreau

*Membre du comité européen
des médicaments à usage
humain (CHMP), du groupe de
travail européen sur les avis
scientifiques (SAWP) et du groupe
de travail européen médicaments
biosimilaires (BMWP)*



SOMMAIRE



Définitions.....	6
Introduction.....	8
Pourquoi des médicaments biosimilaires?.....	9
Les médicaments issus de la biotechnologie.....	10
Le concept de biosimilarité.....	12
Le concept de générique n'est pas applicable aux médicaments d'origine biologique.....	13
1 Aspects réglementaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires.....	14
2 Bon usage des médicaments biosimilaires.....	20
3 Produits biosimilaires enregistrés dans l'UE.....	26
4 Nouvelle génération de médicaments biosimilaires.....	30
Conclusion.....	32

DÉFINITIONS⁽¹⁾

Médicament biologique

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique, et utilisé dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de maladies. Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite d'un organisme vivant, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Les médicaments biologiques peuvent être des anticorps, des interleukines, des vaccins ou encore des facteurs de la coagulation.

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 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 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.5121-1 15° du code de la santé publique].

Médicament bio-identique

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

Médicament bio-supérieur

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

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.

Interchangeabilité

Le prescripteur peut remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique.

Il peut s'agir de remplacer un médicament de référence par un médicament biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un biosimilaire par un autre biosimilaire avec le même objectif thérapeutique.

Substitution

Le pharmacien peut directement substituer un médicament à celui prescrit, à condition que les deux médicaments soient interchangeables, sans en référer au prescripteur, et sous condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. Il peut s'agir de remplacer un médicament de référence par un médicament biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un biosimilaire par un autre biosimilaire, sous certaines conditions strictes définies dans ce rapport.

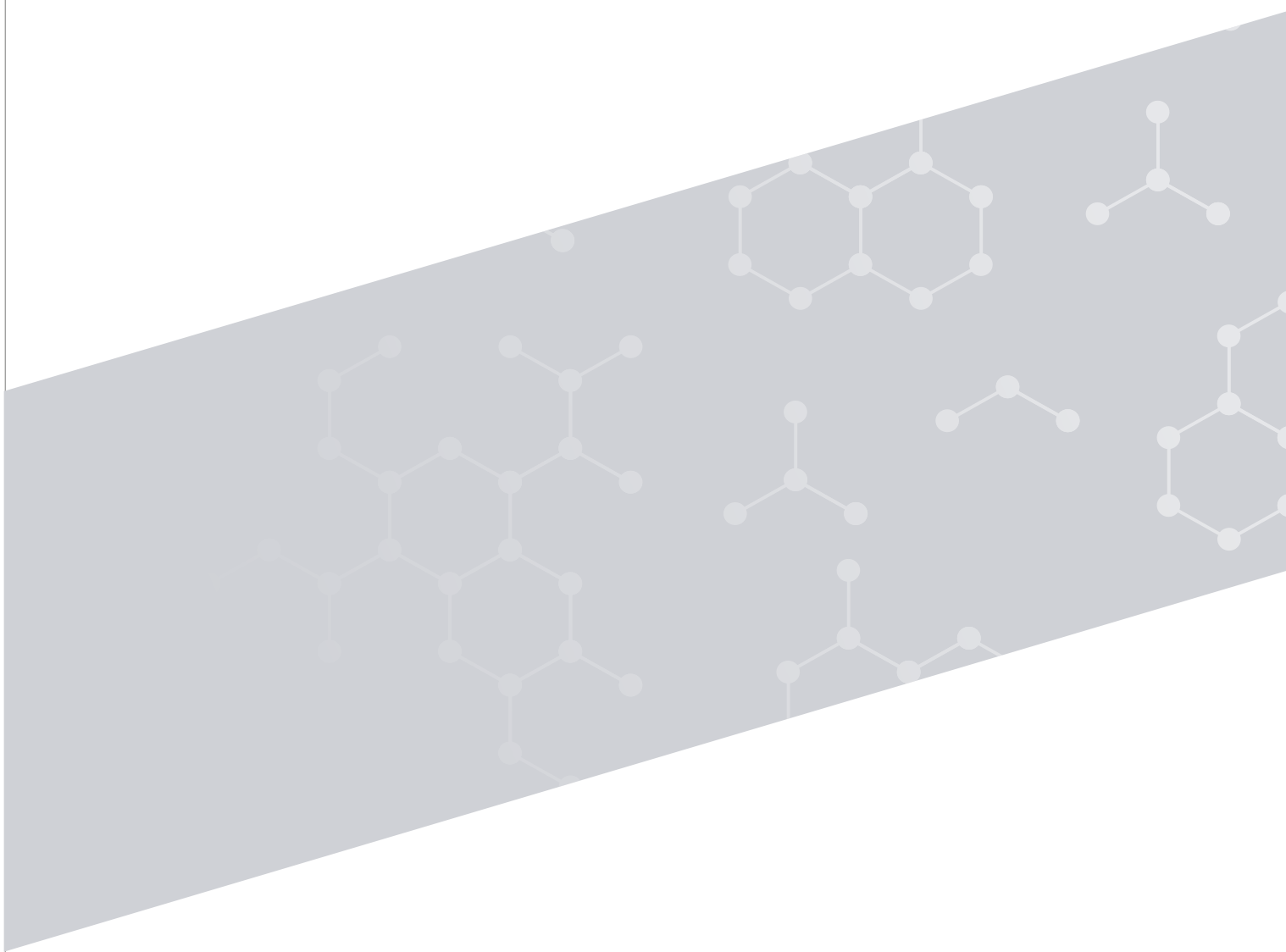
[1] Ces définitions ne sont pas expressément prévues par des textes opposables mais sont proposées à titre de meilleure compréhension de ce rapport.

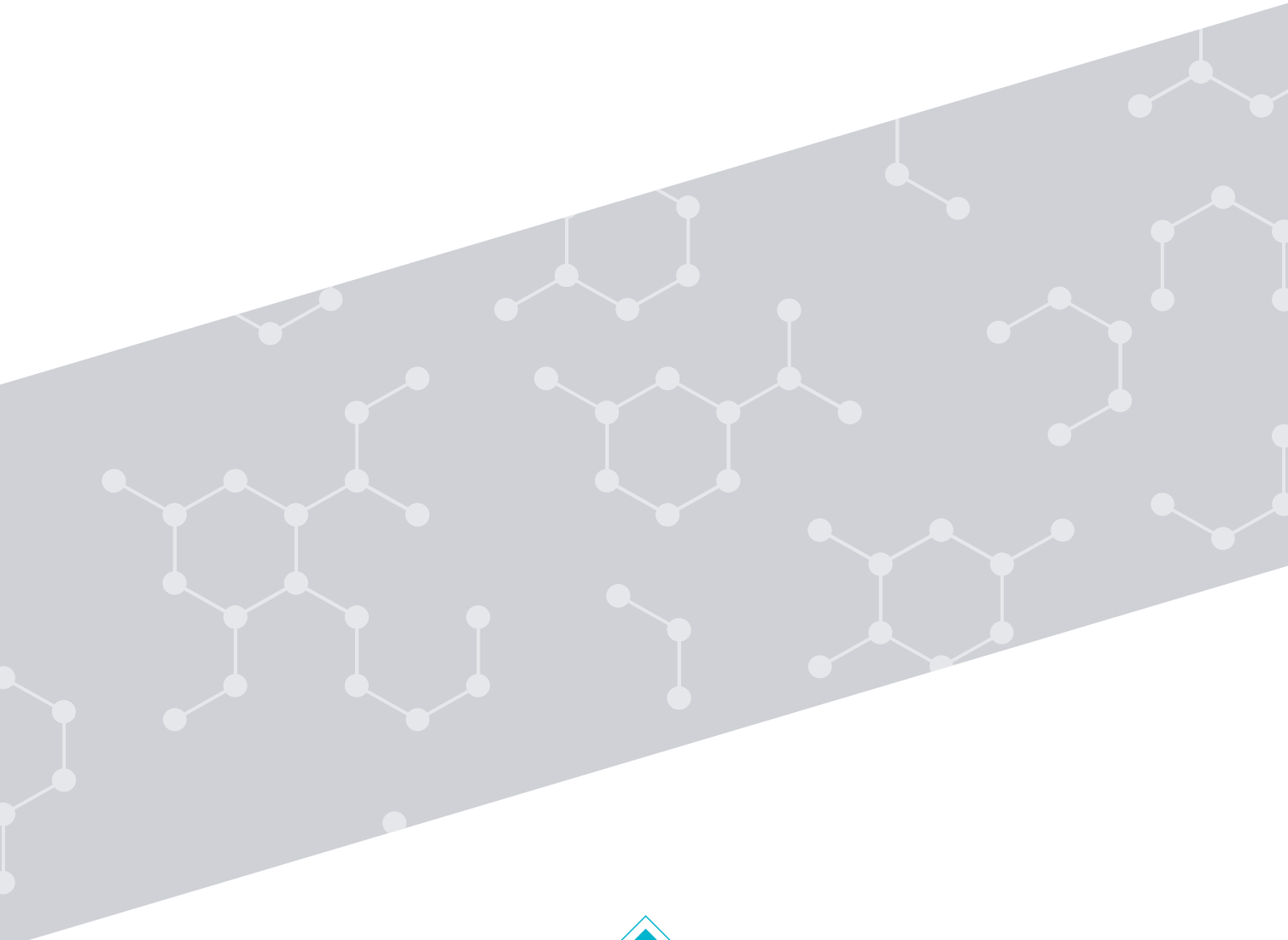


INTRODUCTION

Ce rapport rassemble les données disponibles à ce jour sur les médicaments biosimilaires. Cet état des lieux nécessite d'être régulièrement actualisé du fait de l'évolution rapide du marché de ces médicaments dans l'Union Européenne (EU) où 67 spécialités biosimilaires étaient autorisées en février 2022. Les médicaments autorisés dans l'EU ne sont pas obligatoirement commercialisés dans tous les États membres.

L'ANSM, qui participe au processus d'évaluation du rapport bénéfice-risque et d'autorisation des médicaments suit attentivement ces médicaments biologiques similaires, et 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.





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.



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 généralement 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.

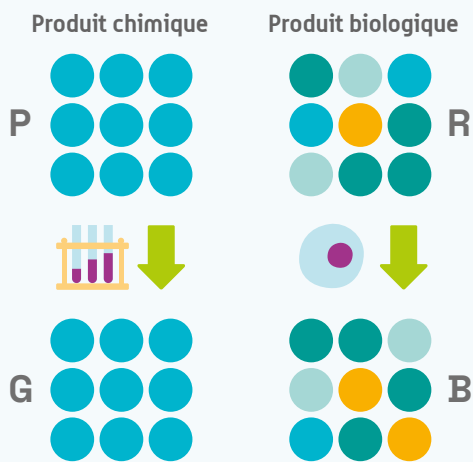


Figure 1: Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques : à partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors qu'à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus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

- P :** Médicament princeps
- G :** Médicament générique
- R :** Médicament biologique de référence
- B :** Médicament biosimilaire

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, vaccins, facteurs de la coagulation 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 de nombreux produits issus de la biotechnologie sont protégés, les brevets et autres certificats complémentaires de protection un nombre croissant de médicaments de référence issus de la biotechnologie tombent régulièrement 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 1 : Principaux médicaments biologiques autorisés dans l'UE*

Nom commercial	Substance active	Ligand ^(c)	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets ^{(a)(b)}
Aranesp	Darbépoéatine alfa	EPO r	OH	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	OH	2022
Blinicyto	Blinatumomab	CD3/19	OH	2026
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	CD 52	OH, N	2021
Darzalex	Daratumumab	CD 38	OH	2026
Enbrel	Etanercept	TNF α	R, D	2015
Eprex	Époéatine alfa	EPO r	OH	2004
Erbix	Cetuximab	EGFR	OH	2014
Gazyvaro	Obinutuzumab	CD 20	OH	2024
Herceptin	Trastuzumab	HER2	OH	2014
Humira	Adalimumab	TNF α	R, G, D	2018
Keytruda	Pembrolizumab	PD-1	OH	2028
Lucentis	Ranibizumab	VEGF	O	2022
Mabthera	Rituximab	CD 20	OH, R	2013
Neulasta	Pegfilgrastim	G CSF r	OH	2017
Opdivo	Nivolumab	PD-1	OH	2026
Perjeta	Pertuzumab	HER2	OH	2023
Prolia/Xgeva	Denozumab	RANKL	R, OH	2022
Remicade	Infliximab	TNF α	R, G, D	2015
RoActemra	Tocilizumab	IL-6R	R	2017
Simponi	Golimumab	TNF α	R	2024
Soliris	Eculizumab	C5	OH	2020
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2015
Tecentriq	atezolizumab	PDL-1	O	2027
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2015
Vectibix	Panitumumab	EGFR	OH	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Yervoy	Ipilimumab	CTLA 4	OH	2021

R: Rhumatologie

D: Dermatologie

N: Neurologie

I: Infectiologie

G: Gastroentérologie

OH: Oncologie/Hématologie

P: Pneumologie

O: Ophtalmologie

*Liste non exhaustive ne prenant pas en compte certaines spécialités enregistrées par voie nationale (ex : d'analogues de l'insuline ou d'héparine, G CSF et érythropoïétines)

(a) UE

(b) La durée de la période de « protection des données » peut être au maximum de 8 + 2 + 1 ans, incluant une période d'exclusivité commerciale complémentaire de 2 ou 3 ans au total [Règlement CE n°726/2004, art. 14(11)]

(c) Anticorps monoclonaux/protéines de fusion



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 dans l'UE 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.



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 la qualité pharmaceutique, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des études 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 leur 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 candidat biosimilaire 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 :

- ◆ 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 généralement un programme de développement pharmacologique et clinique.

1

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

◆ Dossier d'AMM.....	15
◆ Évaluation des bénéfices et des risques	16
◆ Rapports publics d'évaluation	16
◆ Pharmacovigilance et suivi des médicaments biosimilaires	17
◆ Plan de gestion des risques	17
◆ Triangle noir.....	17
◆ Groupe de travail européen médicaments biosimilaires.....	18
◆ Groupe de travail européen avis scientifiques	18

Dossier d'AMM

Sur le plan de la procédure, les médicaments biosimilaires qui ont été développés jusqu'à présent sont majoritairement 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 par l'EMA. Ceci aboutit à une seule AMM (nom commercial, RCP, notice et étiquetage communs aux 27 États Membres de l'Union européenne (UE)), et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

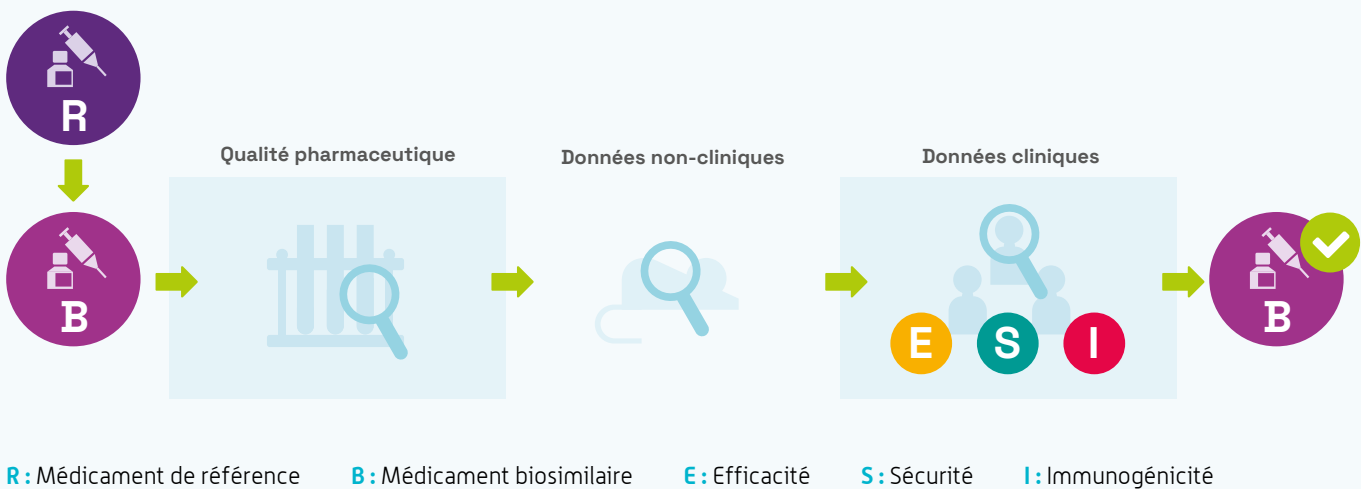
Le dossier de demande d'autorisation comprendra des données documentant :

- ◆ 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 effet 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.

Figure 2 : Dossier d'enregistrement d'un médicament biosimilaire



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).

[1] Post BREXIT (29 mars 2019)

Évaluation des bénéfices et des risques

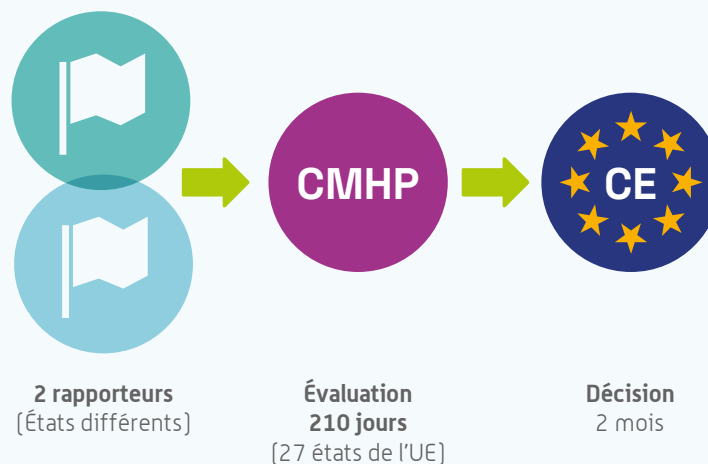
L'évaluation est menée par les États membres de l'UE et coordonnée par l'EMA. Deux pays sont sélectionnés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé leurs conclusions qui seront soumises aux autres pays membres du CHMP 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 de groupes de travail dédié aux médicaments biologiques (BWP) ou aux médicaments biosimilaires (BMWP).

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 RCP, une notice et un étiquetage. Le CHMP a au maximum 210 jours pour évaluer les nouvelles demandes d'AMM.

L'EMA adresse ensuite cet avis à la Commission Européenne (CE) qui va décider ou non d'octroyer une AMM permettant la mise sur le marché du médicament dans les 27 États membres. Un délai de deux mois environ est attendu entre la recommandation de l'EMA et la décision finale de la CE.

Figure 3 : Évaluation d'un médicament biosimilaire



Rapports publics d'évaluation

Les rapports publics d'évaluation (EPAR) sont mis à disposition sur le site internet de l'EMA. Ces rapports détaillent comment le CHMP a évalué les études réalisées afin d'aboutir à ses recommandations, et contiennent les mentions légales associées à chaque médicament.

Les EPAR sont publiés par l'EMA une fois que la CE a émis une décision positive ou négative concernant une AMM, et sont régulièrement mis à jour.



European public assessment reports (EPAR)

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. Comme pour tous les médicaments, la sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur AMM. Chaque laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables de leurs médicaments.

L'un des points principaux de sécurité lié à l'utilisation des médicaments biologiques reste leur potentiel à déclencher une réponse immunogène chez l'homme. Une immunogénicité a ainsi 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. Des anticorps endogènes peuvent également être dirigés contre des anticorps monoclonaux de synthèse, affectant ainsi potentiellement

leur efficacité et/ou leur sécurité. 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.

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.

Les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de différences dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des quinze dernières années. Il en résulte ainsi aucune spécificité ou exigence supplémentaire de pharmacovigilance des médicaments biosimilaires, le suivi des médicaments biosimilaires restant identique à celui des médicaments de référence.

Plan de gestion des risques

Les données issues des études cliniques réalisées avant obtention de l'AMM sont généralement insuffisantes pour identifier certains effets indésirables rares. Ainsi, comme pour tout médicament, l'innocuité clinique des médicaments biosimilaires doit être étroitement surveillée une fois l'AMM obtenue. A cette fin, le titulaire de l'AMM du médicament biosimilaire doit présenter une description du système de pharmacovigilance, et un plan de gestion des risques (PGR) conformément à la législation européenne en vigueur en matière de pharmacovigilance. Le PGR doit tenir compte des risques identifiés et potentiels associés à l'utilisation du produit de référence, et doit également préciser comment ces problèmes peuvent être efficacement maîtrisés dans le cadre d'une utilisation et d'un suivi en vie réelle.

Tout point de sécurité spécifique lié au médicament de référence doit être pris en compte dans le plan de pharmacovigilance proposé pour le médicament biosimilaire. Les laboratoires titulaires d'une AMM de

médicament biosimilaire participent également aux études pharmaco-épidémiologiques ou d'utilisation mises en place en post-AMM pour le produit de référence. De nouvelles études peuvent également leur être demandées à tout moment de la vie du médicament.

Les mesures de réduction des risques mises en place pour le médicament de référence doivent en principe être incluses dans le PGR proposé pour médicament biosimilaire correspondant. Tout écart par rapport à celui-ci doit être justifié. En cas d'effets indésirables suspectés être liés à des médicaments biologiques, l'identification définitive du produit concerné en ce qui concerne sa fabrication revêt une importance toute particulière. Par conséquent, toutes les mesures appropriées doivent être prises pour identifier clairement tout médicament biologique faisant l'objet d'un rapport d'effets indésirables suspectés, en tenant dûment compte de sa marque et de son numéro de lot.

Triangle noir

Les médicaments biosimilaires sont comme tous les médicaments biologiques soumis à une surveillance renforcée. Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé sur leurs notices et sur leurs résumés des caractéristiques du produit. En aucun cas, il ne s'agit d'une liste de médicaments dangereux ni même présentant un problème particulier

de sécurité. Il s'agit simplement de médicaments pour lesquels les autorités sanitaires souhaitent pouvoir disposer de données complémentaires. L'attention des professionnels de santé et des patients est attirée sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments.

Groupe de travail européen médicaments biosimilaires

Le groupe de travail médicaments biosimilaires (BMWP) fournit des recommandations au CHMP sur des points de qualité pharmaceutique, non-cliniques ou 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.

D'autres groupes de travail du CHMP peuvent être sollicités afin d'évaluer en parallèle demandes d'AMM ou avis scientifiques (ex: groupe de travail médicaments biologiques, oncologie, groupe de travail pharmacocinétique...).

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. Ainsi EMA et ANSM peuvent-elles fournir des avis scientifiques pour soutenir le développement de médicaments de haute qualité, efficaces et sûrs, dans l'intérêt des patients. Ces avis sont proposés car mieux les études sont conçues, mieux sont-elles susceptibles de générer des données robustes afin de démontrer si un médicament est efficace et sûr.

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. L'ANSM peut également être sollicitée via son guichet orientation et innovation.



Scientific Advice Working Party



Biosimilar Medicinal Products Working Party



Guichet Innovation et orientation



◆ **En résumé :**

- ◆ Les médicaments biosimilaires sont autorisés selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients.
- ◆ L'évaluation est uniquement menée par les États membres de l'UE et coordonnée par l'EMA.
- ◆ 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 d'une bioéquivalence pharmacocinétique.
- ◆ Dose(s) et schéma d'administration sont identiques au médicament de référence.
- ◆ Comme pour tout produit biologique, la sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation.
- ◆ Les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de différences dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des quinze dernières années.

2

BON USAGE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

◆ Extrapolation	21
◆ Posologie	22
◆ Traçabilité	22
◆ Interchangeabilité.....	22
◆ Substitution.....	23
◆ Listes des médicaments biosimilaires autorisés dans l'ue	24
◆ Information patients	24

Extrapolation

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similitude clinique est 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, en raison de l'existence de brevets en cours sur l'indication du médicament de référence concernée, ou par choix de la firme en charge du développement du médicament biosimilaire.

À titre d'exemple, les médicaments biosimilaires de la spécialité Mabthera peuvent avoir des indications différentes de celles autorisées pour le produit de référence, et les spécialités Mabthera 1400 mg et 1600 mg solution pour injection sous-cutanée n'ont aujourd'hui pas de médicament biosimilaire associé. L'inverse est également vrai. Le médicament biosimilaire Remsima (infliximab) peut être administré par voies intraveineuse ou sous-cutanée, alors que le médicament de référence Remicade ne peut être administré que par voie intraveineuse.

Table 2 : Médicament de référence et médicaments biosimilaires, différentes indications : exemple du Rituximab

Nom Commercial*	Indications	I.V.	S.C.**
Mabthera Roche	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Truxima Celltrion 17.02.17	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Riximyo Sandoz GmbH 15.06.17	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Rixathon Sandoz GmbH 15.06.17	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Ritemvia Celltrion 13.07.17	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Blitzima Celltrion 13.07.17	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆
Ruxience Pfizer Europe 30.01.20	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lymphomes non-hodgkiniens ◆ Leucémie lymphoïde chronique ◆ Polyarthrite rhumatoïde ◆ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique ◆ Pemphigus vulgaris 	◆	◆

I.V. : voie intraveineuse; S.C. : Voie sous-cutanée

*Produit autorisés dans l'UE en avril 2021; indication non autorisée

**Mabthera 1400 mg et 1600 mg solution pour injection sous-cutanée

Posologie

Le concept de biosimilarité implique que les posologies et les modalités d'administration recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas, il importe de vérifier le

résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité afin de repérer d'éventuelles différences avant prescription.

Traçabilité

Il est nécessaire d'assurer une traçabilité continue des lots de tous les médicaments afin de garantir leur suivi. Cette notion est particulièrement importante pour les médicaments biologiques (médicaments de référence et médicaments biosimilaires) en raison de leur plus grande variabilité entre lots de médicaments référents ou biosimilaires. Il est ainsi essentiel que différents médicaments (médicaments de référence et biosimilaires) ayant la même dénomination commune internationale ou contenant la même substance active

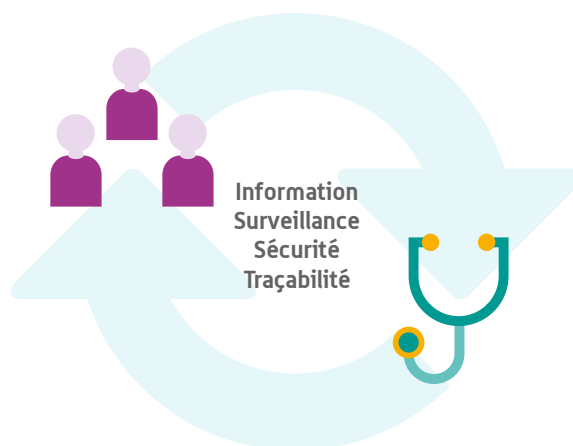
puissent facilement être identifiés afin de détecter et d'évaluer tout problème de sécurité ou d'immunogénicité potentiellement spécifique au produit. Cette obligation de traçabilité (enregistrement du nom et du numéro de lot du produit administré) est rappelée dans les mentions légales (section 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi du résumé des caractéristiques du produit) de tous les médicaments biologiques (médicaments de référence ou médicaments biosimilaires).

Interchangeabilité

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 médicaments interchangeables ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance. Le prescripteur peut uniquement envisager une interchangeabilité dans le cadre des indications et voies d'administration communes au médicament de référence et à ses biosimilaires (voir sections extrapolation et substitution). Le patient doit être informé et recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement, et une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée (voir mentions légales des médicaments biologiques).

En conclusion, l'interchangeabilité en cours de traitement peut 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. Le patient doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.



Substitution

Le pharmacien a actuellement la possibilité de substituer une spécialité générique à une spécialité de référence ou, au sein d'un même groupe, de remplacer une spécialité générique par une autre, sauf si le médecin a expressément porté sur l'ordonnance une mention "non substituable" associée à l'un des trois motifs autorisés devant le nom de la spécialité de référence. Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires, le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 a introduit, avec son article 64, la possibilité de substituer des médicaments biologiques (médicament de référence et médicament biosimilaire) par le pharmacien selon certaines conditions :

(i) Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit

(ii) Ce groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris après avis de l'ANSM

(iii) Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance, tenant à la situation médicale du patient

Et **(iv)** Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il doit inscrire le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informer le prescripteur et le patient de cette substitution.

Ainsi, une substitution entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) en cours de traitement peut-elle être aujourd'hui envisagée dans le cadre des indications et voies d'administration communes au médicament de référence (voir section extrapolation).

Toutefois, afin de garantir la sécurité de dispensation et d'utilisation des médicaments biologiques, l'adhésion des patients et de l'ensemble des professionnels de santé aux conditions et contraintes liées à une possible substitution de médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire), l'ANSM propose une mise en place progressive de la substitution ciblant dans une première étape un nombre limité mais représentatif de médicaments biologiques substituables. L'objectif principal est :

(i) d'évaluer en situation réelle le circuit de prescription et délivrance suivant une substitution de médicaments biologiques par le pharmacien;

(ii) garantir le bon usage des médicaments biosimilaires et la surveillance clinique appropriée du patient (traçabilité, déclaration, et évaluation des effets indésirables) au même titre que le médicament de référence,

et enfin **(iii)** renforcer information et adhésion des patients et de l'ensemble professionnels de santé.

Il est également proposé que cette mise en place progressive de la substitution renforce la formation des pharmaciens et de l'ensemble des professionnels de santé impliqués afin d'assurer dans les meilleures conditions la dispensation de médicaments biologiques qu'ils soient ou non substituables et de garantir information et accompagnement du patient sur la spécialité pharmaceutique proposée et à son dispositif d'administration.

En conclusion, les conditions d'information et de traçabilité appliquées à l'interchangeabilité des médicaments biologiques (médicament de référence et médicament biosimilaire) par le prescripteur devront être respectées dans le cadre de la mise en place progressive de la substitution proposée par l'ANSM. Le patient devra être informé et recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement qu'il s'agisse du médicament de référence ou du médicament biosimilaire, et une traçabilité sur les produits concernés devra être assurée comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit des médicaments biologiques qui rappelle l'obligation d'enregistrer le nom commercial et le numéro de lot du produit administré. Les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicaments du même groupe biologique issus de la substitution ne devront ainsi jamais dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.



Loi de financement de la sécurité sociale pour 2022

Listes des médicaments biosimilaires autorisés dans l'UE

La liste des médicaments biosimilaires autorisés dans l'UE est publiée sur les sites internet de l'ANSM et de l'EMA. Les médicaments autorisés dans l'UE ne sont pas obligatoirement commercialisés dans tous les États membres. La liste à caractère informatif publiée par l'ANSM permet le cas échéant d'identifier quel médicament biologique de référence à un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement. Elle ne présente aucunement les médicaments biologiques substituables ou interchangeables.

Les médicaments figurant dans cette liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux-mêmes ordonnancés

par substance active. Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom, et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, à un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament et en particulier son RCP et sa notice.



Médicaments biosimilaires



Biosimilar medicines: Overview

Listes des médicaments biologiques substituables

La liste des médicaments biologiques substituables est publiée sur le site internet de l'ANSM. Cette liste peut être accompagnée le cas échéant de conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient à l'occasion de cette substitution de nature à

assurer la continuité du traitement avec le même médicament. La liste est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris après avis de l'ANSM.

Information patients

Les dispositifs d'injection des médicaments biosimilaires peuvent différer d'un biosimilaire à un autre. Afin d'assurer le bon usage de ces médicaments, toute information ou accompagnement à l'apprentissage de l'utilisation des dispositifs d'administration par les malades doit constituer le préalable à toute interchangeabilité ou substitution du traitement.

L'EMA et la CE ont développé des supports d'information sur les médicaments biosimilaires afin d'améliorer la compréhension de ces médicaments dans l'UE.

Une animation informe de la façon dont les agences de santé veillent à ce que les médicaments biosimilaires soient aussi sûrs et efficaces que leurs médicaments biologiques de référence. Un guide d'information pour les patients publié par la CE explique également ce que sont les médicaments biosimilaires, et comment ils sont développés et approuvés par les autorités sanitaires.



Médicaments biosimilaires en Europe



Médicaments biosimilaires: Information pour les patients

◆ En résumé :

- ◆ Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que les médicaments de référence.
- ◆ Le concept de biosimilarité suppose que les posologies recommandées soient les mêmes.
- ◆ Une substitution et une interchangeabilité en cours de traitement peuvent être envisagées sous certaines conditions.
- ◆ L'ANSM propose la création d'une mise en place progressive de la substitution avec comme objectif principal d'évaluer, en situation réelle, le circuit de prescription et délivrance suivant une substitution de médicaments biologiques par le pharmacien ainsi que l'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces conditions.
- ◆ La liste des médicaments biosimilaires autorisés dans l'UE est publiée sur les sites internet de l'ANSM et de l'EMA.
- ◆ La liste des médicaments biologiques substituables est publiée sur le site internet de l'ANSM.
- ◆ L'EMA et la CE ont développé des supports d'information sur les médicaments biosimilaires afin d'améliorer la compréhension de ces médicaments dans l'UE.



3

PRODUITS BIOSIMILAIRES
ENREGISTRÉS DANS L'UE

Soixante-sept (67) spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées dans l'UE en février 2022. 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. Les rapports publics d'évaluation des spécialités biosimilaires autorisées par

le CHMP sont disponibles pour consultation sur le site internet de l'EMA. Certaines spécialités autorisées ne sont pas encore commercialisées (voir table 1 : Dates d'expiration des brevets). La dénomination commune internationale (DCI) est attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et peut varier pour des médicaments biosimilaires d'une même substance active (exemples époétine zeta biosimilaire d'époétine alfa).

Table 3 : Produits biosimilaires autorisés dans l'UE (février 2022)

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Laboratoire	Date autorisation
Adalimumab	Humira	Hulio	Mylan S.A.S.	17/09/2018
		Hukyndra	Stada Arzneimittel AG	15/11/2021
		Libmyris	Stada Arzneimittel AG	15/11/2021
		Hyrimoz	Sandoz GmbH	26/07/2018
		Idacio	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	02/04/2019
		Hefiya	Sandoz GmbH	26/07/2018
		Yuflyma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	11/02/2021
		Amsparity	Pfizer Europe MA EEIG	13/02/2020
		Imraldi	Samsung Bioepis NL B.V.	24/08/2017
		Amgevita	Amgen Europe B.V.	21/03/2017
Bevacizumab	Avastin	Zirabev	Pfizer Europe MA EEIG	14/02/2019
		Equidacent	Centus Biotherapeutics Europe Limited	24/09/2020
		Aybintio	Samsung Bioepis NL B.V.	19/08/2020
		Mvasi	Amgen Technology (Ireland) UC	15/01/2018
		Onbevzi	Samsung Bioepis NL B.V.	11/01/2021
		Alymsys	Mabxience Research SL	26/03/2021
		Oyavas	STADA Arzneimittel AG	26/03/2021
Enoxaparine	Clexane	Inhixa	Techdow Pharma Netherlands B.V.	15/09/2016
Epoetin alfa*	Eprex	Binocrit	Sandoz GmbH	28/08/2007
		Epoetin Alfa Hexal	Hexal AG	27/08/2007
		Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter GmbH Co. KG	27/08/2007
Époetin zeta*	Eprex	Retacrit	Pfizer Europe MA EEIG	18/12/2007
		Silapo	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Etanercept	Enprel	Erelzi	Sandoz GmbH	23/06/2017
		Nepexto	Mylan IRE Healthcare Limited	20/05/2020
		Benepali	Samsung Bioepis NL B.V.	13/01/2016
Filgrastim	Neupogen	Accofil	Accord Healthcare S.L.U.	17/09/2014
		Zarzio	Sandoz GmbH	6/02/2009
		Filgrastim Hexal	Hexal AG	6/02/2009
		Nivestim	Pfizer Europe MA EEIG	7/06/2010
		Tevagrastim	Teva GmbH	15/09/2008
		Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
		Grastofil	Accord Healthcare, SLU	17/10/2013

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Follitropine alfa	GONAL-f	Ovaleap	Theramex Ireland Limited	27/09/2013
		Bemfola	Gedeon Richter Plc.	26/03/2014
Infliximab	Remicade	Inflectra	Pfizer Europe MA EEIG	10/09/2013
		Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
		Flixabi	Samsung Bioepis NL B.V.	26/05/2016
		Zessly	Sandoz GmbH	18/05/2018
Insuline aspart	NovoRapid	Insulin aspart Sanofi	Sanofi-aventis groupe	25/06/2020
		Kixelle	Mylan IRE Healthcare Limited	05/02/2021
Insuline glargine	Lantus	Abasaglar (ex Abasria)	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Insuline lispro	Humalog	Semglee	Mylan S.A.S	23/03/2018
		Insulin lispro Sanofi	Sanofi-aventis groupe	18/07/2017
Pegfilgrastim	Neulasta	Fulphila	Mylan S.A.S	20/11/2018
		Cegfila (ex Pegfilgrastim Mundipharma)	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	19/12/2019
		Grasustek	Juta Pharma GmbH	20/06/2019
		Nyvepria	Pfizer Europe MA EEIG	18/11/2020
		Pelgraz	Accord Healthcare S.L.U.	21/09/2018
		Ziextenzo	Sandoz GmbH	22/11/2018
		Pelmeg	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	20/11/2018
Ranibizumab	Lucentis	Byooviz	Samsung Bioepis NL B.V.	18/08/2021
Rituximab	Mabthera	Riximyo	Sandoz GmbH	15/06/2017
		Rixathon	Sandoz GmbH	15/06/2017
		Truxima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
		Ruxience	Pfizer Europe MA EEIG	01/04/2020
		Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
		Blitzima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz GmbH	12/04/2006
Teriparatide	Forsteo	Movymia	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
		Livogiva	Theramex Ireland Limited	27/08/2020
		Terrosa	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Trastuzumab	Herceptin	Zercepac	Accord Healthcare S.L.U.	27/07/2020
		Trazimera	Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018
		Ontruzant	Samsung Bioepis NL B.V.	15/11/2017
		Ogivri	Mylan S.A.S	12/12/2018
		Herzuma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	08/02/2018
		Kanjinti	Amgen Europe B.V.	16/05/2018

Voir table 1 : Principaux médicaments biologiques autorisés dans l'UE

*Biosimilaires d'Epex (époétine alfa)

** Voie centralisée uniquement. Un nombre limité de produits a été autorisé par voie nationale (ex : Enoxaparines)

La pénétration des produits biosimilaires dans l'UE 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. La liste des médicaments biosimilaires publiée sur le site internet de l'ANSM est régulièrement mise à jour.



A teal banner with a white chemical structure pattern, featuring hexagonal rings and connecting lines, set against a light gray background. The banner has a white number '4' and French text centered on it.

4

NOUVELLE GÉNÉRATION DE MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Anticorps monoclonaux et protéines de fusion 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 4 : Les substances biologiques sont des molécules complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale et leur formule chimique



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

Les premiers anticorps monoclonaux biosimilaires ayant reçu une AMM dans l'UE en 2013 sont des médicaments biosimilaires d'Humira (infliximab, Janssen). Depuis, un nombre croissant d'anticorps monoclonaux a été autorisé dans différentes aires thérapeutiques (maladies inflammatoires, hémato-oncologie). 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.


CONCLUSION

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence. Les médicaments biosimilaires sont autorisés selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. 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 pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité clinique. La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le titulaire de l'AMM à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ainsi, ce dispositif comporte les mêmes mesures et la même surveillance du profil immunologique pour le médicament de référence et pour le médicament biosimilaire. Les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de différences dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des quinze dernières années.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique est 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, en raison de l'existence de brevets en cours sur l'indication du médicament de référence concernée, ou par choix de la firme en charge du développement du médicament biosimilaire. Le concept de biosimilarité implique que les posologies et les modalités d'administration recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence.

Dans l'UE, 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 à ce jour. Ces spécialités sont en moyenne 20 à 30 % moins chères que les spécialités de référence mais ne représentent à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions incluant l'ensemble des spécialités de référence. La croissance du chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires a toutefois fortement progressé les quinze dernières années. Alors que ce marché était d'environ 60 millions d'euros en 2012, il avoisinerait dorénavant le milliard d'euros.



A l'instar des médicaments génériques, l'arrivée prochaine et la commercialisation de nouveaux produits biosimilaires devrait provoquer une augmentation du marché et une baisse du prix des produits biologiques de référence. 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.

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, une substitution ou une interchangeabilité entre deux médicaments biologiques en primo-prescription ou en cours de traitement peuvent aujourd'hui être envisagées sous-conditions strictes décrites dans ce rapport et dans le cadre des indications et voies d'administration communes au médicament de référence.

Toutefois, afin de garantir la sécurité de dispensation et d'utilisation des médicaments biologiques, l'adhésion des patients et de l'ensemble des professionnels de santé aux conditions et contraintes liées à une possible substitution de médicaments biologiques, l'ANSM propose une substitution progressive en plusieurs phases ciblant dans une première étape un nombre limité mais représentatif de médicaments biologiques. L'objectif principal de cette substitution progressive est d'évaluer, en situation réelle, le circuit de prescription et délivrance suivant une substitution de médicaments biologiques par le pharmacien ainsi que l'information et l'adhésion de l'ensemble des patients et des professionnels de santé. Surveillance, déclaration, et évaluation des effets indésirables devront être incluses dans cette phase de substitution progressive.





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

  @ansm

ansm.sante.fr