



Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires

*Processus sur la responsabilité
d'entreprise dans le domaine des
produits pharmaceutiques
Accès aux médicaments en Europe*

Un document consensuel d'information

Clause de non responsabilité

Le présent document est libellé sans préjudice de toute législation européenne, nationale ou internationale présente ou future.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des acronymes	3
Messages clés.....	5
1. INTRODUCTION.....	7
2. PRODUITS MÉDICAUX BIOLOGIQUES	7
2.1. Que sont les médicaments biologiques, et comment agissent-ils ?	7
2.2. Comment sont produits et distribués les médicaments biologiques ?	7
2.3. En quoi les médicaments biologiques diffèrent-ils des médicaments à petites molécules ?	8
3. RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES EN EUROPE, Y COMPRIS LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES	9
3.1. Quelle est la procédure légale et réglementaire dans l'UE ?	9
3.2. Quelle logique scientifique sous-tend l'homologation des médicaments biosimilaires ?	11
Qu'est-ce que la comparabilité ?	11
Qu'est-ce que la biosimilarité ?	12
Quelle est la logique scientifique qui appuie l'extrapolation des indications ?	13
3.3. Dénomination et identification des médicaments biologiques, y compris les biosimilaires	13
3.4. Information publique de l'EMA sur les médicaments biosimilaires.....	14
3.5. Pharmacovigilance	14
4. CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES	16
QUESTIONS/RÉPONSES POUR LES PATIENTS	23
Introduction : questions identifiées depuis la perspective des patients	23
Notions de base :	24
Qualité et sécurité	26
Utilisation des biosimilaires	30
QUESTIONS ET RÉPONSES POUR LES MÉDECINS	32
QUESTIONS ET RÉPONSES POUR LES PAYEURS	39
Glossaire.....	41

Liste des acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
AEP	Aplasia érythrocytaire pure
AIM	Association Internationale de la Mutualité
ASE	Agent stimulant l'érythropoïèse
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CH	Suisse
CHMP	Comité de médicaments à usage humain (EMA)
CPME	Comité permanent des médecins européens
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDJ	Dose définie journalière
EEE	Espace économique européen
EFPIA/FEAIP	Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique
EGA	European Generic medicines Association (Association Européenne du médicament Générique)
EMA	Agence européenne des médicaments
EPAR	European public assessment report (Rapport européen public d'évaluation)
EPF	European Patients Forum (Forum européen des patients)
EPO	Érythropoïétine
ESIP	European Social Insurance Platform (Plateforme européenne des institutions de protection sociale)
EuropaBio	Association européenne représentant les intérêts de l'industrie des biotechnologies
EV	EudraVigilance
G-CSF	Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes
GIRP	Groupe international de la répartition pharmaceutique
HGF	Facteur de croissance humaine
HOPE	Fédération européenne des hôpitaux et des soins de santé
IP	Information produit
MIA	Autorisation fabricant/importateur
NO	Norvège
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAES	Post-authorisation efficacy studies (Études d'efficacité post-AMM)
PAG	Policy Advisory group (Groupe consultatif de politique) (EPF)
PASS	Post-authorisation safety studies (Études de sécurité post-AMM)
PGR	Plan de gestion des risques
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party (Groupe de travail Pharmacovigilance des médicaments à usage humain)
PIL	Package information leaflet (ou Notice patients)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RMI	Réaction médicamenteuse indésirable
TMA	Total mobile annuel
UE	Union européenne
WDA	Wholesaler distributor's authorisation (Autorisation grossiste/distributeur)

En septembre 2010, la Commission européenne a lancé le Processus sur la responsabilité des entreprises dans le domaine pharmaceutique¹ axé, entre autres domaines, sur les conditions non réglementaires d'un meilleur accès aux médicaments après leur autorisation de mise sur le marché.

À travers sa plateforme sur l'accès aux médicaments en Europe, elle a invité les États membres, les pays de l'EEE et d'importantes parties intéressées à un groupe de projet sur les médicaments biosimilaires afin de faire le point sur la disponibilité de ces produits sur les marchés nationaux européens, et pour définir les conditions nécessaires pour créer une utilisation éclairée et un accès adéquat des patients à ces produits.

Conformément au mandat du groupe chargé de projet, le groupe a examiné des questions liées à l'amélioration de l'information sur le concept de médicament biosimilaire et sur la base scientifique et le processus qui mènent à l'autorisation de mise sur le marché. Toutes ces questions sont importantes pour les décideurs, parmi lesquels se trouvent les sociétés scientifiques, les professionnels de santé et les autorités compétentes, et aussi pour les patients et les organisations de patients.² Tous les aspects liés à l'interchangeabilité et/ou à la substitution ne faisaient pas partie du mandat du groupe.

Afin d'informer correctement les différents acteurs sur les médicaments biosimilaires, le groupe de projet, en étroite collaboration avec les services de la Commission, a décidé de préparer ce document d'information et d'y inclure une section spécifique de questions et réponses qui s'adresse spécifiquement aux patients, aux médecins et aux payeurs. L'Agence européenne des médicaments a contribué aux chapitres du document qui relèvent de ses responsabilités et de ses compétences.³

Ceci est un document de consensus convenu par le groupe chargé du projet « accès au marché et utilisation des biosimilaires »⁴ et adopté par le groupe de pilotage du Processus sur la responsabilité des entreprises dans le domaine pharmaceutique.

¹ Press Memo - Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals - 24/09/2010

² Pour de plus amples informations sur d'autres résultats du groupe de projet, veuillez consulter

« Access to Medicines in Europe »

³ The present information paper should not be considered as authored or endorsed by the EMA.

⁴ Le document représente le résultat consensuel des discussions d'un sous-groupe multipartite (appelé « groupe d'information ») composé de volontaires du Forum européen des patients (EPF), du Comité permanent des médecins européens (CPME), de la Plateforme européenne des institutions de protection sociale (ESIP), de l'Association Internationale de la Mutualité (AIM), de l'Association Européenne du médicament Générique (EGA), de la Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique (FEAIP), de l'Association Européenne des Biotechnologies (EuropaBio) et d'Autriche. Le document a été adopté par le groupe de projet avec les membres suivants : AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Groupement international de la répartition pharmaceutique (GIRP) et Fédération européenne des hôpitaux et des soins de santé (HOPE). Le groupe de projet a été présidé par le Danemark et la Commission européenne.

Messages clés

- Un médicament biosimilaire est un médicament biologique similaire à un autre médicament biologique qui a déjà été autorisé : le « médicament de référence ».
- Un médicament biosimilaire et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité. Les médicaments biosimilaires sont autorisés, pour tout ou partie des indications du médicament de référence, soit pour certaines indications, définies au cas par cas.
- Les processus de développement et de fabrication des médicaments biosimilaires sont plus complexes et plus coûteux que ceux des généralistes de médicaments chimiques (à petites molécules).
- Les médicaments biosimilaires suivent les dispositions spécifiques de la législation de l'UE, dites « clause biosimilaire », qui comprennent d'exigentes normes de qualité, de sécurité et d'efficacité.
- Les normes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'UE s'appliquent à la fabrication des médicaments biosimilaires de la même manière qu'à celle de tous les autres médicaments biologiques. Les autorités nationales compétentes des pays de l'UE vérifient la conformité aux lignes directrices des BPF de l'UE lors d'inspections de routine.
- Les médicaments biosimilaires sont utilisés de manière sûre dans la pratique clinique de l'Union européenne depuis 2006, et leur part de marché s'accroît à des rythmes différents selon les États membres et selon les catégories de produits.
- Les médicaments biosimilaires peuvent être une alternative moins onéreuse aux médicaments biologiques existants qui ont perdu leurs droits d'exclusivité.
- La disponibilité des médicaments biosimilaires stimule la concurrence, ce qui améliore potentiellement les chances d'accès des patients aux médicaments biologiques et la viabilité financière des systèmes de soins de santé de l'UE. Cette disponibilité offre donc un avantage économique potentiel aux systèmes de soins de santé de l'UE, tout en permettant que les progrès réalisés par la science médicale se traduisent par de nouvelles options thérapeutiques.
- L'EMA fournit sur son site Web des informations détaillées sur les médicaments biosimilaires autorisés de manière centralisée.⁵
- « Les décisions sur l'interchangeabilité  et/ou la substitution  dépendent des autorités compétentes nationales, et ne relèvent pas de l'EMA/CHMP. Les États membres ont accès à l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP et à toutes les données présentées, afin de fonder leurs décisions. »⁶

⁵ Voir la page Web dédiée aux médicaments biosimilaires de l'EMA

⁶ Voir la page 33/33 de Conseils de procédure de l'EMA aux utilisateurs de la procédure centralisée pour les demandes concernant des médicaments biologiques similaires EMA/940451/2011 March 2013

- « Pour les questions se rapportant au « switch »  d'un médicament biologique pour un autre, les patients doivent s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien ». ⁷

⁷ Voir la question : « Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably? » (Peut-on interchanger un biosimilaire et son médicament de référence ?) dans « EMA Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_EMA/837805/2011_September 2012 ».

1. INTRODUCTION

La biotechnologie a permis de développer des traitements pour toute une série de maladies sévères. Partout dans le monde, plusieurs millions de patients ont déjà bénéficié de médicaments biologiques approuvés. Ces médicaments aident à traiter ou à prévenir de nombreuses maladies graves ou rares, y compris des cancers, les infarctus ou des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes.

Étant donné que les premiers médicaments biologiques obtenus par des techniques utilisant l'ADN recombinant ont été autorisés dans les années 1980, les droits exclusifs (brevets et autres protections de données) de plusieurs médicaments biologiques sont arrivés à échéance, et il en sera de même pour de nombreux autres produits biologiques pendant la prochaine décennie. De ce fait, des médicaments biologiques similaires, médicaments biosimilaires ou encore « des biosimilaires » comme on les appelle maintenant couramment, sont en cours de développement, et plusieurs sont disponibles sur les marchés européens (le premier ayant été approuvé et mis sur le marché en 2006).

2. PRODUITS MÉDICAUX BIOLOGIQUES

2.1. *Que sont les médicaments biologiques, et comment agissent-ils ?*

Les médicaments biologiques⁸ (également appelés « biopharmaceutiques » en anglais) se composent de protéines telles que des hormones (hormones de croissance, insulines, érythropoïétines), des enzymes que l'organisme humain produit naturellement, ou des anticorps monoclonaux, mais aussi des produits sanguins, des produits médicaux immunologiques comme des sérums et des vaccins, des allergènes et des produits à technologie avancée comme des produits thérapeutiques génétiques et cellulaires. Comme tous les médicaments, les biosimilaires agissent par interaction avec l'organisme en vue d'un résultat thérapeutique, mais les mécanismes mis en jeu peuvent varier d'un produit à l'autre et d'une indication à l'autre. Les médicaments biologiques peuvent être conçus spécifiquement pour atteindre la cible souhaitée. Le rôle des médecins dans la prise en charge des patients avec ces médicaments complexes est donc particulièrement important.

2.2. *Comment sont produits et distribués les médicaments biologiques ?*

La biotechnologie utilise des organismes vivants (cellules végétales ou animales, bactéries, virus et levures) et des technologies modernes pour produire des médicaments biologiques destinés à traiter des maladies et des troubles génétiques chez les humains. Beaucoup de médicaments biologiques (mais pas tous) sont fabriqués à l'aide de cellules génétiquement modifiées. Chaque fabricant possède ses propres lignées cellulaires uniques et développe ses propres processus de fabrication, uniques et brevetés. Notons bien que certains médicaments biologiques sont produits par des méthodes ne relevant pas de la biotechnologie, et leur homologation ne suit donc pas obligatoirement la procédure centralisée. Ce document consensuel d'information ne porte que sur les

⁸ Voir la définition dans la partie I de l'annexe I de la directive 2001/83/CE (amendée par la directive 2003/63/CE) : un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance produite par, ou extraite d'une source biologique, et qui, pour sa caractérisation et pour la détermination de sa qualité, nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et du contrôle de celui-ci.

médicaments obtenus par biotechnologie⁹ et autorisés via la procédure centralisée. (voir aussi 3.1)

La production de médicaments biologiques implique des processus tels que la fermentation ou la purification. Les processus de fabrication des médicaments biologiques sont très sensibles, et un contrôle précis de ceux-ci est essentiel pour l'obtention de résultats uniformes, ainsi que pour garantir la sécurité et l'efficacité du produit fini. La production de médicaments biologiques est un processus complexe qui demande un très haut niveau d'expertise technique, et qui comporte habituellement quelque 250 essais en cours de fabrication, au lieu des 50 essais environ qu'exigent les médicaments à petites molécules. Les fabricants et les importateurs de médicaments homologués pour l'Union européenne, y compris les biosimilaires, sont légalement tenus de posséder un certificat d'autorisation de fabricant/importateur (certificat MIA/BPF) délivré par une autorité nationale compétente de l'UE. Le certificat MIA/BPF ne sera délivré que si le fabricant/importateur se conforme aux lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'UE, lesquelles comprennent aussi des dispositions spécifiques concernant les médicaments biologiques (annexe 2 du volume 4 d'EudraLex).

Pour vérifier la conformité aux BPF, les fabricants et les importateurs de l'UE feront régulièrement l'objet d'inspections BPF par les autorités de surveillance. Les autorités compétentes de l'UE inspectent aussi les fabricants basés hors de l'UE qui exportent leurs produits dans l'UE. Pour ce qui est des produits biologiques évalués par la procédure centralisée et dont la mise sur le marché est autorisée pour toute l'Union européenne, l'EMA coordonne des inspections liées à l'évaluation scientifique des médicaments et menées par des autorités compétentes de l'UE.

Les importateurs, fabricants et grossistes répartiteurs sont tenus de se conformer aux normes des bonnes pratiques de distribution (BPD). D'après les lignes directrices des BPD, il faut respecter des conditions spécifiques de stockage et de transport (par exemple, chaîne du froid). Les distributeurs en gros sont tenus légalement de posséder une autorisation de grossiste répartiteur (WDA) valide, émise par une autorité nationale compétente de l'UE. La distribution en gros par les fabricants, les importateurs et les distributeurs est également soumise à supervision par des autorités nationales compétentes de l'UE.

2.3. En quoi les médicaments biologiques diffèrent-ils des médicaments à petites molécules ?

Les biomédicaments diffèrent sur de nombreux points des médicaments à petites molécules, y compris par exemple par les techniques de fabrication, par la taille et la complexité des molécules et par leur stabilité. Les protéines prises oralement étant affectées par le système digestif, la plupart des biomédicaments doivent être injectés ou administrés en perfusion.

⁹ Ce chapitre, comme l'ensemble du document consensuel d'information, n'est axé que sur les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, qui sont obtenus par biotechnologie et qui, depuis 1995, doivent être évalués selon la procédure centralisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et faire l'objet, en cas d'avis scientifique positif de la part du comité scientifique, d'une procédure de décision officielle de la Commission européenne pour leur mise sur le marché.

Les médicaments à petites molécules sont généralement fabriqués par synthèse chimique, tandis que la plupart des biomédicaments sont fabriqués au sein de systèmes vivants, comme des micro-organismes ou des cellules animales, et purifiés par un processus de fabrication complexe. Leurs caractéristiques exactes sont donc sujettes à une variabilité intrinsèque, et les biomédicaments se définissent comme des mélanges de plusieurs formes différentes de la même protéine. Une autre source de variabilité, pour certains biomédicaments, est le type et la longueur du groupe glucidique lié à la chaîne protéique (glycosylation).

Les médicaments à petites molécules ont en général des structures chimiques bien définies et on peut normalement les analyser et en déterminer tous les divers composants. Tel n'est pas le cas des biomédicaments, où la variabilité intrinsèque des molécules rend la caractérisation plus difficile que pour les médicaments à petites molécules. La plupart ne peuvent pas être reproduits de manière exacte, même entre différents lots du même produit (qu'il s'agisse d'un médicament de référence ou d'un biosimilaire). Cette variabilité inhérente à tous les produits biologiques est étroitement contrôlée par les fabricants et les autorités compétentes, et doit rester dans des limites tolérées et prédéfinies.

Les médicaments biologiques peuvent être reconnus comme « étrangers » par l'organisme, et ont donc une capacité intrinsèque de provoquer des réactions immunitaires indésirables à cause de leur composition et de la grande taille de leurs molécules. Par contre, celles des médicaments chimiques sont généralement trop petites pour être reconnues par le système immunitaire.

Cette capacité à déclencher une réaction immunitaire dans l'organisme (immunogénicité) est une arme à double tranchant pour les médicaments biologiques. Les vaccins mettent spécifiquement à profit leur potentiel immunogène en provoquant une réponse immunitaire qui reconnaît et « combat » une substance considérée comme un « envahisseur ». Cependant, pour certains médicaments ayant pour base des protéines, le fait de stimuler une réponse immunitaire est considéré comme indésirable. La plupart des réactions immunitaires qui surviennent sont légères et n'ont pas d'effets négatifs sur le patient. Toutefois, dans quelques cas peu fréquents, une réaction immunitaire peut entraîner des effets gravement nuisibles à la santé du patient. Une réaction immunitaire non souhaitée chez les patients traités peut être influencée par de nombreux facteurs, comme le stade de la maladie, des facteurs liés au médicament (au produit et au processus), des facteurs liés au patient (âge, sexe, antécédents génétiques, etc.) ou des facteurs liés au traitement (médicaments associés, voie d'administration, etc.).

3. RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES EN EUROPE, Y COMPRIS LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

3.1. Quelle est la procédure légale et réglementaire dans l'UE ?

Dans l'Union européenne, les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les produits médicaux obtenus par biotechnologie, y compris les médicaments biosimilaires, sont obligatoirement soumises à une procédure d'examen centralisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). La Commission européenne arrête des décisions concernant l'homologation de ces produits médicaux sur la base d'avis scientifiques émanant de l'EMA. L'autorisation de mise sur le marché qui en résulte est valable dans tous les États membres de l'UE.

L'UE a été la première région au monde à mettre en place un cadre juridique et une procédure réglementaire pour les « médicaments biologiques similaires », communément appelés « les biosimilaires ». Le cadre réglementaire de l'UE a inspiré de nombreux pays de par le monde, par exemple l'Afrique du sud, l'Australie, le Canada, les États-Unis, le Japon, Singapour, Taïwan, la Turquie, etc., ainsi que l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le concept de « médicament biologique similaire » a été introduit dans la législation pharmaceutique de l'UE en 2004¹⁰ avec prise d'effet en 2005. Le premier médicament biosimilaire a été approuvé par la Commission européenne en 2006.¹¹

La législation n'a pas incorporé une définition proprement dite de médicament biosimilaire. En fait, elle a assis les bases juridiques de la « procédure pour les biosimilaires ». Elle établit que *« lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un produit biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, alors les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis »*.

Les médicaments biosimilaires étant des médicaments biologiques, ils sont couverts aussi par la définition juridique de médicament biologique adoptée dans l'UE. De ce fait, ils doivent suivre les lignes directrices scientifiques générales concernant les médicaments biologiques et subir la même évaluation réglementaire rigoureuse par les autorités compétentes, au même titre que tous les autres produits biologiques.

Courant 2012, l'EMA a inclus une définition de « médicament biosimilaire » dans un document technique définissant le processus¹² : *« Un produit médical biologique similaire, également dénommé « biosimilaire », est un produit qui est similaire à un médicament biologique déjà autorisé, communément nommé « le produit médical de référence »*. *La substance active d'un médicament biosimilaire est une substance active biologique connue et similaire à celle du médicament de référence. Un médicament biologique similaire et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité et sont en général utilisés pour combattre les mêmes maladies. »* Le médicament de référence¹³, auquel se réfère la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament biosimilaire, *« est un médicament qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché émise par un État membre ou par la Commission européenne sur la base d'un dossier complet, c'est-à-dire un dossier comprenant les données précliniques et cliniques »* conformément aux dispositions applicables aux médicaments de référence.

¹⁰ Directive 2001/83/CE, amendée par les directives 2003/63/CE et 2004/27/CE

¹¹ Situation des autorisations de mise sur le marché pour les biosimilaires en janvier 2013 : 22 demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) examinées (14 positives, 7 retirées, 1 négative) ; 12 médicaments biosimilaires possèdent actuellement une AMM valide (1 somatropine, 5 epoietines, 6 filgrastims) ; 5 demandes d'AMM pour biosimilaires sont actuellement en cours d'examen (2 follitropines alfa, 2 infliximabs, 1 filgrastim). (source : Site Web de l'EMA, Médicaments en cours d'évaluation)

¹² Voir page 5/33 : Conseils de procédure de l'EMA pour les utilisateurs de la procédure centralisée pour les demandes concernant des médicaments biologiques similaires EMA/940451/2011 March 2013

¹³ Voir page 8/33 : Conseils de procédure de l'EMA pour les utilisateurs de la procédure centralisée pour les demandes concernant des médicaments biologiques similaires EMA/940451/2011 March 2013

Comme le prescrit la loi et afin d'orienter l'industrie, l'EMA a élaboré pour les médicaments biosimilaires des lignes directrices générales et spécifiques par classe de produits sur les médicaments biosimilaires, offrant ainsi un processus réglementaire solide qui permet d'accorder des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments biosimilaires. Afin de refléter l'expérience acquise avec les demandes d'autorisation et les homologations de biosimilaires, et pour prendre en compte l'évolution de la science et de la technologie, ces lignes directrices font l'objet de révisions périodiques. Par ailleurs, beaucoup d'autres lignes directrices scientifiques sont pertinentes pour les médicaments biosimilaires, telles que celles relatives à l'immunogénicité et la comparabilité. Toutes ces lignes directrices sont publiées dans une page dédiée du site Web de l'EMA.¹⁴

3.2. Quelle logique scientifique sous-tend l'homologation des médicaments biosimilaires ?

Qu'est-ce que la comparabilité ?

La comparabilité entre le médicament de référence et le médicament biosimilaire est le principe de base du développement d'un biosimilaire. Le concept scientifique de « comparabilité » est clairement établi.¹⁵ Les principes scientifiques qui sous-tendent l'exercice de comparabilité requis en cas de modification du procédé de fabrication d'un médicament biologique donné et pour le développement d'un médicament biosimilaire sont les mêmes. Cependant, comme le reconnaissent Weise et al. dans une publication scientifique¹⁶, les données exigées pour les médicaments biosimilaires sont plus nombreuses que pour l'évaluation d'un changement de procédé pour un même produit. *« ...Il convient de noter qu'un exercice de comparabilité est également exigé pour les médicaments biologiques lorsque l'on procède à une modification du procédé de fabrication. D'ailleurs, de telles modifications sont fréquentes le long du cycle de vie d'un produit (par exemple, pour en améliorer la qualité ou augmenter le rendement). De ce fait, le profil de qualité du produit biologique peut évoluer au cours de son cycle de vie, mais ce produit sera quand même considéré comme comparable à ce qu'il était avant les modifications, pour autant que l'on ait exclu avec suffisamment d'assurance tout impact important sur la sécurité ou l'efficacité. Les principes scientifiques qui sous-tendent l'exercice de comparabilité requis pour la modification du processus de fabrication d'un médicament biologique donné¹⁷*

¹⁴ Voir [la page Web de l'EMA sur les médicaments biosimilaires](#)

¹⁵ Voir les lignes directrices :

- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (Produits médicaux biologiques similaires contenant des protéines obtenues par biotechnologie comme substances actives : aspects portant sur la qualité) EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (Produits médicaux biologiques similaires contenant des protéines obtenues par biotechnologie comme substances actives : aspects cliniques et non cliniques) EMA/CHMP/BWP/42832/2005

Pour les mises à jour et les révisions en cours, allez aux lignes directrices scientifiques sur les médicaments biosimilaires à la page Web dédiée aux médicaments biosimilaires de l'EMA

¹⁶ Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters, Volume 29, Number 8, Aug. 2011, page 690

¹⁷ Bien que non citée par Weise et al., voir aussi : CIH, Ligne directrice Q5E : Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques : Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Note pour l'orientation sur les produits biotechnologiques/biologiques susceptibles de modifications dans leur processus de fabrication) (CPMP/ICH/5721/03)

et pour le développement d'un médicament biosimilaire¹⁸ sont les mêmes. Pourtant, l'exigence en matière de données est plus importante pour ces derniers et, au moins dans l'UE, elle comprend toujours des études cliniques car, en raison des procédés de fabrication totalement indépendants, on peut s'attendre à quelques différences entre le biosimilaire et le produit de référence. Or, la seule évaluation analytique ne permet pas de prédire l'impact potentiel de ces différences sur la sécurité et l'efficacité... »

Qu'est-ce que la biosimilarité ?

« Biosimilarité » est le terme réglementaire utilisé dans l'Union européenne pour désigner la comparabilité entre un biosimilaire et son médicament de référence. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire se fonde sur une évaluation réglementaire ayant établi que le demandeur a fait la preuve de la similarité du produit avec le médicament de référence par les moyens définis dans les lignes directrices scientifiques spécifiques aux médicaments biosimilaires du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de l'EMA.

Les médicaments biosimilaires sont systématiquement mis au point pour être hautement similaires au médicament de référence quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité. Le développement du biosimilaire commence par la définition des caractéristiques moléculaires et des qualités propres au profil recherché pour le médicament biosimilaire, et de sa comparabilité avec le médicament de référence.

Suit alors un exercice de comparabilité réalisé en plusieurs étapes :

1. première étape - comparabilité qualité (comparabilité physico-chimique et biologique)
2. deuxième étape - comparabilité non clinique (études comparatives non cliniques)
3. troisième étape - comparabilité clinique (études comparatives cliniques)

La comparabilité qualité est établie par rapport à la structure moléculaire, ainsi qu'à la fonctionnalité, et doit être prouvée par une caractérisation analytique complète, par des études des liaisons avec les récepteurs pertinents et des essais biologiques (bioassays), tout cela devant être réalisé sur le biosimilaire et le médicament de référence d'une manière rigoureusement comparative.

Ensuite, les comparabilités non clinique et clinique apportent l'assurance que toutes les différences observées au niveau de la qualité n'auront aucun impact sur la sécurité et l'efficacité du médicament biosimilaire comparé au médicament de référence.

¹⁸ Bien que non citées par Weise et al., voir aussi les lignes directrices :

- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (Produits médicaux biologiques similaires contenant des protéines obtenues par biotechnologie comme substances actives : aspects portant sur la qualité) EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (Produits médicaux biologiques similaires contenant des protéines obtenues par biotechnologie comme substances actives : aspects cliniques et non cliniques) EMA/CHMP/BWP/42832/2005

L'exercice de comparabilité est donc fondé sur une solide comparaison en confrontation directe entre le biosimilaire et le médicament de référence quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Chaque demande d'homologation d'un médicament biosimilaire est évaluée individuellement.

Quelle est la logique scientifique qui appuie l'extrapolation des indications ?

Les produits biologiques s'utilisent souvent dans plus d'une indication thérapeutique. L'extrapolation des données d'efficacité clinique et de sécurité à d'autres indications du médicament de référence qui ne sont pas spécifiquement étudiées pendant la mise au point clinique du médicament biosimilaire est possible sur base de l'ensemble des preuves de comparabilité obtenues lors de l'exercice de comparabilité, et avec une justification scientifique adéquate. Ceci inclut au moins une étude clinique sur la catégorie de patients la plus sensible, en mesurant le ou les critères d'évaluation clinique les plus sensibles¹⁹.

Si les preuves de la comparabilité sont essentiellement fondées sur la pharmacodynamie, et que, pour les indications déclarées, plusieurs mécanismes d'action entrent en jeu (ou si des incertitudes existent), alors les demandeurs doivent fournir des données pertinentes pour justifier l'extrapolation à toutes les indications cliniques demandées. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments biosimilaires doivent aussi justifier ces extrapolations à travers une analyse approfondie de la documentation scientifique disponible traitant du ou des récepteurs de l'antigène en question, et des mécanismes d'action de celui-ci.

Ce n'est que lorsque la comparabilité des qualités et la comparabilité non clinique et clinique sont atteintes que le nouveau médicament est accepté comme biosimilaire. Et qu'il est justifié que le médicament biosimilaire se réfère aux données cliniques obtenues à travers l'utilisation large du produit de référence. Tout cela est décrit dans la littérature scientifique pertinente, et dans des documents des autorités de santé accessibles au public. L'acceptabilité ou non de l'extrapolation à des indications multiples est décidée au cas par cas par le CHMP/EMA.

3.3. Dénomination et identification des médicaments biologiques, y compris les biosimilaires

Comme l'exige la loi dans l'UE, chaque médicament doit porter, soit un nom commercial inventé, soit le nom de la substance active, accompagné du nom de la société ou de la marque déposée. La dénomination approuvée, accompagnée du numéro de lot, sont des données importantes pour permettre une identification claire dans le cadre des rapports d'effets indésirables et pour le suivi de l'utilisation sûre du médicament (voir aussi 3.5.).²⁰

¹⁹ Par « sensible » on entend : plus susceptible de mettre en évidence, le cas échéant, les différences entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

²⁰ Voyez le contenu du rapport de sécurité d'un cas individuel : Article 28 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 du 19 juin 2012.

La gestion et le signalement des effets indésirables des médicaments est décrite dans les lignes directrices de la bonne pharmacovigilance (BPP), module VI.

3.4. Information publique de l'EMA sur les médicaments biosimilaires

Comme pour tous les autres médicaments évalués scientifiquement par l'EMA et autorisés par la Commission européenne, l'EMA publie sur son site Web un ensemble déterminé de documents officiels pour chaque médicament biosimilaire. Vous trouverez la page Web dédiée aux médicaments biosimilaires sur le [site Web de l'EMA](#).

La page Web dédiée ci-dessus contient également un lien vers une liste de tous les médicaments biosimilaires autorisés à travers la procédure centralisée.

En appuyant sur le nom homologué d'un médicament biosimilaire de la liste, vous pourrez voir plusieurs documents dont l'ensemble constitue le « rapport européen public d'évaluation » (EPAR) :

- La notice (d'information) de l'emballage (Notice Patients) et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) se trouvent réunis dans une information produit (IP) disponible dans toutes les langues de l'UE.
 - Le document [P(I)L] ou notice (d'information) de l'emballage a pour objet premier d'offrir aux patients un résumé des informations sur le produit. Il est également présent dans chaque emballage de médicament.
 - Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) résume les informations sur le produit à l'intention des professionnels de la santé. Il est plus détaillé que la notice patients quant aux caractéristiques spécifiques de chaque médicament, telles que ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les données précliniques et cliniques et ses données pharmaceutiques.
- Rapports d'évaluation, y compris les rapports sur l'évaluation initiale et les variations importantes.
- Résumé du rapport européen public d'évaluation (résumé EPAR) destiné au public, qui est un bref document en langage non spécialisé expliquant la manière dont le Comité de médicaments à usage humain (CHMP) a évalué les études réalisées pour parvenir à sa recommandation sur le mode d'utilisation du médicament.

3.5. Pharmacovigilance

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en œuvre un système de pharmacovigilance que le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché utilise pour le suivi de la sécurité des médicaments autorisés et la détection de toute modification dans leur rapport avantages-risques. Ce système de pharmacovigilance est soumis à inspection par les autorités réglementaires. Toutes les entreprises sont tenues de présenter un plan de gestion des risques (PGR-UE) accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le PGR-UE décrit en détail le système de gestion des risques que la société va mettre en place pour le médicament en question lorsqu'il sera mis sur le marché. Le PGR-UE décrit le profil de sécurité du médicament et expose dans les grandes lignes comment le fabricant compte faire le suivi ultérieur et combler tout manque connu ou potentiel dans les connaissances que l'on a de la sécurité et de l'efficacité de ce médicament. Le PGR-UE décrit les mesures que le demandeur compte prendre pour

éviter ou réduire le plus possible tout risque potentiel dans l'utilisation du médicament, et pour mesurer l'efficacité de celui-ci dans la pratique clinique.

D'après la nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance, on peut accorder une autorisation de mise sur le marché conditionnée à la mise en œuvre d'études post-autorisation sur la sécurité et/ou l'efficacité (PASS et PAES).²¹ Ces études devront faire partie du plan de pharmacovigilance du PGR-UE. Le but d'une PASS est d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité ou de confirmer le profil de sécurité du médicament, ou encore de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques au long de sa durée de vie. L'immunogénicité est un exemple de point essentiel d'innocuité pour tout médicament biologique, qui doit être traité dans le PGR-UE. Une PAES sera exigée en cas de motifs de préoccupation sur des aspects liés à l'efficacité d'un médicament, ne pouvant être résolus qu'une fois le médicament mis sur le marché. La Commission européenne définira ultérieurement, dans des actes délégués séparés, les situations dans lesquelles une PAES peut être exigée.

Le PGR-UE pour un médicament biosimilaire est spécifique au produit en question et doit être approuvé par les autorités compétentes avant la mise sur le marché du médicament. Tout médicament biosimilaire présent sur le marché est assorti d'un PGR-EU en application, et les informations sur ce PGR sont incluses dans le rapport d'évaluation publié sur le site de l'EMA. Le PGR-UE d'un médicament biosimilaire doit tenir compte du profil de sécurité connu du médicament de référence.

Pour tous les médicaments, un texte standard devra figurer dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice patients, invitant les professionnels de santé et les patients à signaler tout soupçon d'effet indésirable conformément aux systèmes nationaux de signalement spontané, lesquels devront permettre plusieurs voies de signalement, y compris électroniques à travers des formulaires accessibles sur le Web. Dans tout signalement d'une réaction médicamenteuse indésirable (RMI) à un médicament biologique (biosimilaires compris), il est particulièrement important que le médicament soit clairement identifié. C'est pourquoi la législation exige, dans tout signalement d'une réaction indésirable à un médicament biologique, que le nom du médicament tel qu'approuvé et le numéro de lot soient précisés dans le rapport de RMI.²² Pour la même raison, et comme prescrit par la nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance, « les États membres veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament (...) et le numéro du lot. »²³

La nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance a également introduit une nouvelle approche consistant à publier une liste des médicaments soumis à un suivi supplémentaire pour une période déterminée. L'EMA et les États membres travailleront

²¹ Directive 2010/84/UE, Règ. (UE) 1235/2010

²² La cartographie des processus opérationnels en rapport avec le suivi obligatoire des informations pour l'identification des médicaments biologiques suspectés est présentée sous VI. Appendice 1 de la Ligne directrice sur les bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPP)

Module VI – Gestion et signalement des réactions indésirables aux médicaments

²³ Directive 2001/83/CE, amendée ; Article 102, paragraphe 1, point (e)

de concert à cette liste publique, et de nouveaux pas ont été franchis courant 2012. Les médicaments soumis à un suivi supplémentaire doivent être identifiés comme tels par un symbole noir, et une explication sera ajoutée au résumé des caractéristiques du produit et sur la notice patients. La Commission européenne a adopté des mesures d'application supplémentaires pour la nouvelle législation sur la pharmacovigilance, et tout un ensemble de lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPP) ont été élaborées et adoptées par l'EMA courant 2012.

La mise en pratique de la nouvelle législation de l'UE a donc renforcé la pharmacovigilance sur tous les médicaments et amélioré la transparence, la communication et la confiance.

4. CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES

Les médicaments biologiques sont de nos jours indispensables au sein de l'arsenal thérapeutique pour le traitement de toute une série de maladies graves et invalidantes. Les médicaments biologiques sont généralement plus chers que les médicaments à petites molécules, et la gestion de leur utilisation est un défi pour les payeurs. De même que pour les médicaments de référence d'origine, la mise au point des médicaments biosimilaires est en général plus difficile que celle des médicaments génériques à petites molécules.

Les implications budgétaires des médicaments biologiques ne cessent d'augmenter, et la gestion de leur utilisation est devenue de plus en plus importante pour les payeurs. Les médicaments biosimilaires peuvent constituer une alternative moins onéreuse que les médicaments biologiques existants dont les droits d'exclusivité (brevets, protection des données, etc.) sont arrivés à échéance. Ils peuvent aussi stimuler la concurrence. Il s'ensuit que la disponibilité des médicaments biosimilaires peut ouvrir l'accès aux médicaments biologiques à un plus grand nombre de patients, et contribuer à la viabilité financière des systèmes de santé. Cette disponibilité offre donc un avantage économique potentiel aux systèmes de soins de santé, tout en permettant que les progrès réalisés par la science médicale se traduisent par de nouvelles options thérapeutiques.

Une fois homologués et autorisés à la vente, les médicaments biosimilaires introduisent un facteur important dans l'actuelle concurrence des prix sur les marchés de l'UE. Il convient cependant de reconnaître que les différences de prix (au moment de la publication du présent document consensuel d'information) entre les médicaments biosimilaires et leurs médicaments de référence ne se sont pas avérées aussi substantielles que celles du marché des génériques de médicaments classiques à petites molécules. Reste à savoir comment va se développer le marché dans l'avenir ; on s'attend cependant à ce que plusieurs nouvelles catégories de médicaments biosimilaires soient approuvées en Europe dans les années à venir.

Les médicaments biosimilaires autorisés par l'UE ont été lancés sur presque tous les marchés des pays membres, apportant ainsi aux médecins et aux patients européens de nouvelles options de traitements. De ce fait, la concurrence sur les marchés s'est trouvée stimulée par l'apparition des médicaments biosimilaires. En effet, les données des marchés de la mi-2011 montrent que tous les médicaments biosimilaires sont en hausse en termes de ventes, tandis que le coût des traitements avec ces médicaments décroît. L'accroissement des ventes varie en fonction des différents marchés au sein de l'UE et

aussi selon les catégories de produits, ce qui indique que la dynamique de marché diffère pour chaque catégorie de produits.²⁴ D'une façon générale, les médicaments biosimilaires commencent à apporter les avantages attendus : donner aux médecins et aux patients une option de traitement supplémentaire, et aux payeurs une série d'outils pour mieux gérer les dépenses en soins médicaux.²⁵

Selon une étude menée à la mi-2011 par la firme IMS²⁶, les médicaments biosimilaires étaient un segment relativement petit du marché pharmaceutique de l'UE, mais en forte croissance annuelle. Il est important de noter que les données sur ce marché ne reflètent pas toujours l'ensemble de la situation. Ceci est dû au fait qu'en plus des médicaments biosimilaires, de leurs produits de référence²⁷ et des produits dits « non pris comme référence »²⁸, il y a parfois une catégorie supplémentaire de produits à considérer. Elle comprend les médicaments biologiques brevetés à action prolongée qui traitent la même affection que des produits à action de courte durée. Ces médicaments à action prolongée sont aussi une alternative potentielle pour traiter des patients pour des maladies similaires à celles traitées par des médicaments biosimilaires et leurs médicaments de référence. Tout porte à croire que lorsque les droits d'exclusivité de ces médicaments arriveront à échéance, eux aussi seront soumis à la concurrence directe des biosimilaires.

Il est important de noter que l'utilisation des biosimilaires a été possible malgré le fait que la substitution du biosimilaire au médicament de référence ne soit pas pratiquée au niveau de la pharmacie. La décision de pouvoir substituer un médicament biologique n'est pas du ressort de l'EMA/CHMP mais des autorités compétentes pertinentes de chaque pays membre de l'UE.²⁹ Depuis octobre 2011, les pharmaciens d'Allemagne peuvent, dans le cadre de la substitution « aut idem » (en latin : « ou identique »), substituer des produits obtenus par biotechnologie pour autant qu'ils aient été (a) approuvés par rapport au même produit de référence et (b) produits par le même fabricant suivant le même procédé de fabrication. La seule différence entre de tels produits substituables est leur dénomination commerciale.³⁰ Au moment de la publication de ce document consensuel d'information, aucun pays n'avait explicitement autorisé la substitution de produits biologiques de différents fabricants, et un certain nombre d'États membres de l'UE ont mis en place des dispositions légales, réglementaires et politiques empêchant cette pratique.

²⁴ Les données proviennent d'une étude commandée par le groupe de projet de la Commission européenne « accès au marché et utilisation de biosimilaires ». Elle a été présentée au groupe de projet à Copenhague le 18 avril 2012 et s'intitule « Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration » (Marché accessible aux biosimilaires : taille, et pénétration des biosimilaires).

²⁵ Rapport EMINET 2011

²⁶ Lien vers la version complète de l'étude d'IMS

²⁷ Définition par IMS de produit de référence : Produit original, doté d'exclusivité sur le marché au début de son cycle de vie, dont l'exclusivité est arrivée maintenant à échéance et qui a été pris comme référence (par une demande d'autorisation d'un biosimilaire)

²⁸ Définition par IMS de produit non pris comme référence : Produit original, doté d'exclusivité sur le marché au début de son cycle de vie, dont l'exclusivité est venue à expiration et qui n'a jamais été pris comme référence ou l'a été mais ce biosimilaire n'a pas été commercialisé

²⁹ Voir page 33/33 des Conseils de procédure l'EMA pour les utilisateurs de la procédure centralisée pour les demandes concernant des produits médicaux biologiques similaires EMA/940451/2011 Mars 2013

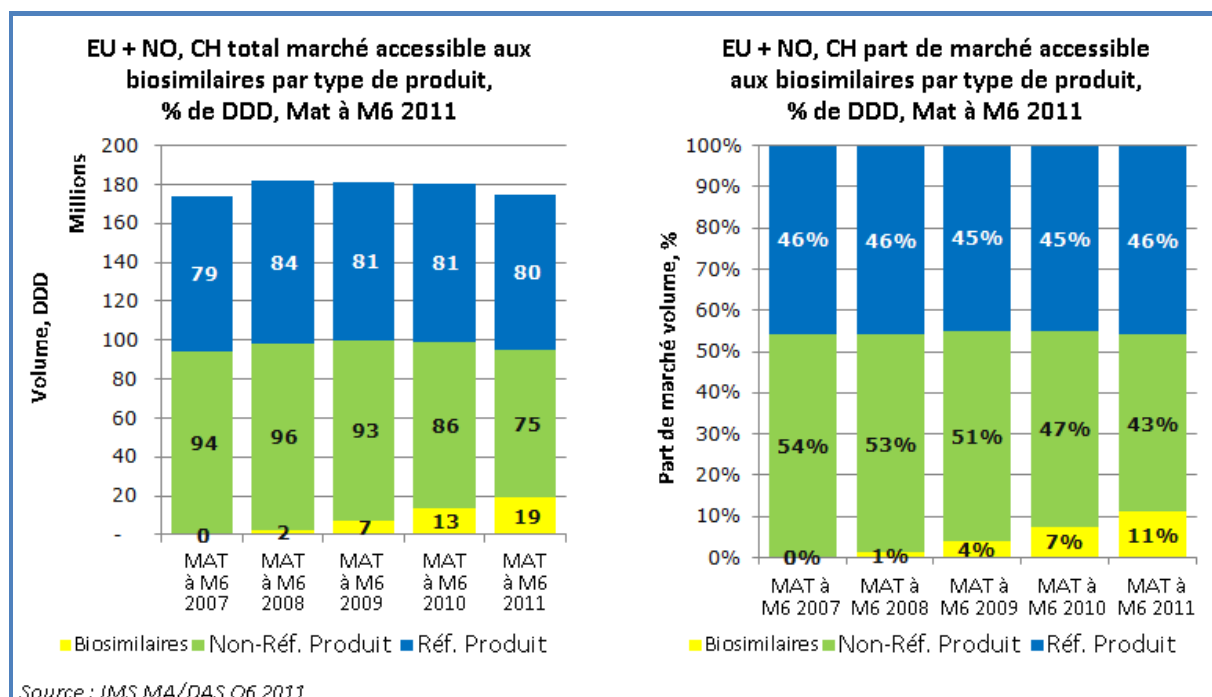
³⁰ Section 129, sous-section 1 du cinquième livre du Code social allemand (SGB V) en rapport avec l'accord cadre entre l'Association nationale des fonds d'assurance affection légale et l'Association allemande des pharmaciens sur la fourniture de médicaments dans la version du 1er février 2011, qui est fondé sur la section 129, sous-section 2 du SGB V.

À ce jour, l'expérience suggère que les éléments les plus importants pour la croissance du marché des biosimilaires sont liés aux facteurs du marché considéré. Les différences entre les États membres de l'UE quant aux systèmes de santé, aux structures et aux processus des soins influencent l'utilisation des médicaments biosimilaires. Ces différences peuvent être toutes ou quelques-unes des suivantes :

- Perception des médicaments biosimilaires par les médecins
- Acceptation des médicaments biosimilaires par les patients
- Prix locaux et réglementation sur le remboursement
- Politiques et conditions de d'achat

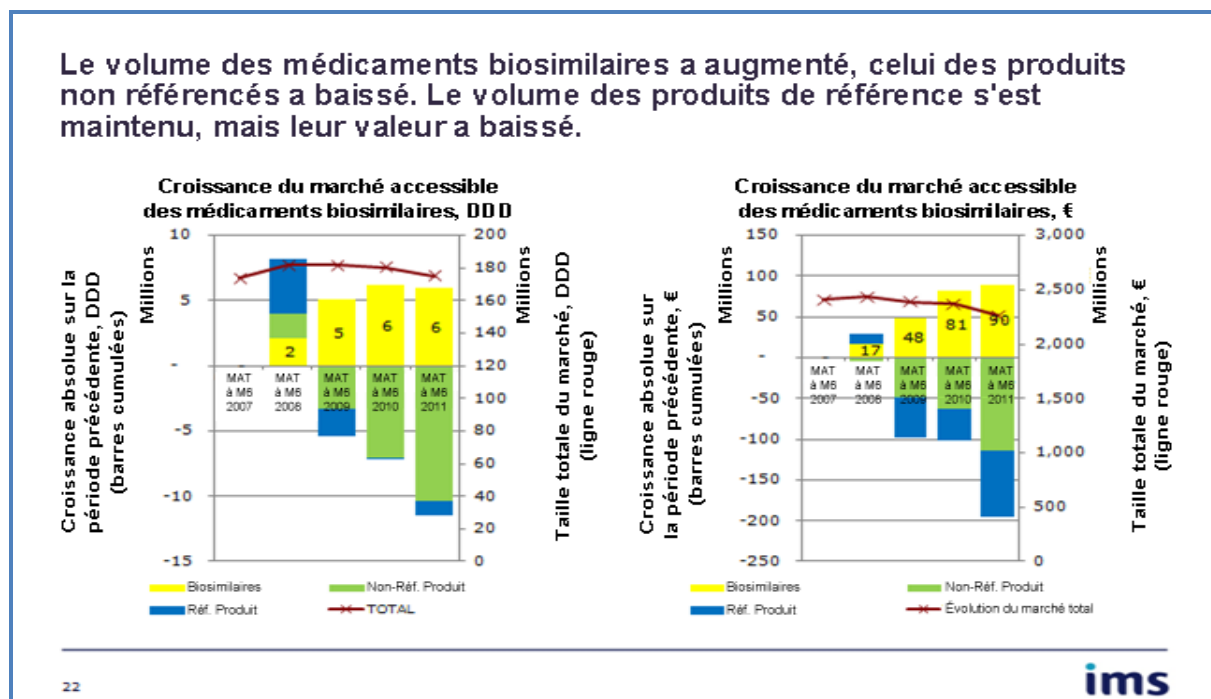
Il est donc essentiel que médecins et patients partagent une bonne compréhension des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, et expriment leur confiance dans le recours à l'un ou l'autre type de thérapie. Ceci peut être obtenu en maintenant un cadre réglementaire solide et une gestion des risques efficace, de la transparence quant aux médicaments biologiques, et une information permanente sur les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires.

Figure 1 : Les biosimilaires montrent une croissance stable avec 11 % du total des ventes de produits biologiques dans l'UE



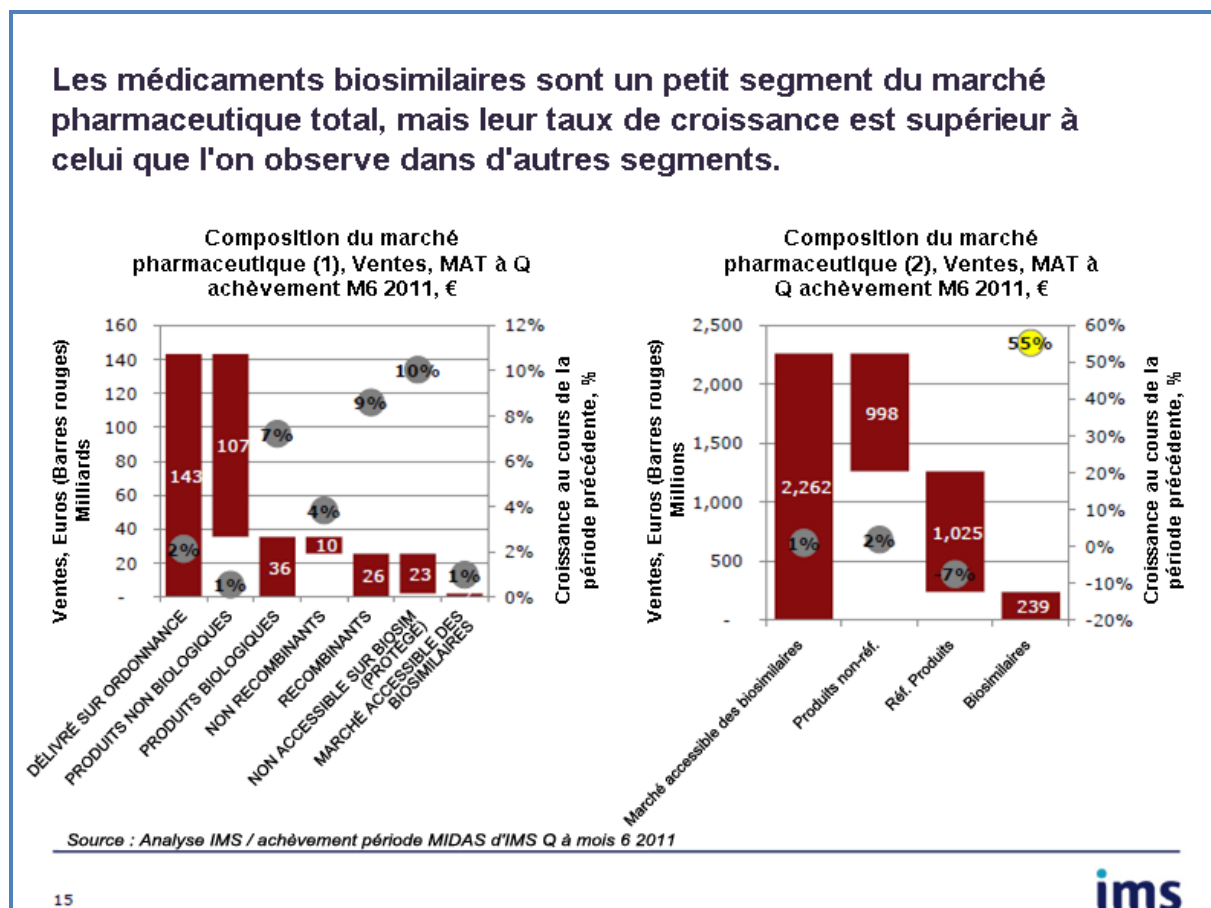
- Les données qui figurent dans le rapport d'IMS vont jusqu'à la fin du deuxième trimestre de 2011, et comprennent les ventes sur l'ensemble des pays de l'UE selon les rapports d'IMS, ainsi que les chiffres de la Norvège et de la Suisse.
- Les données de marché du rapport font état du total des ventes dans l'UE pour les 3 catégories de médicaments qui y sont disponibles : HGF (facteur de croissance humain), EPO (érythropoïétine à courte durée d'action) et G-CSF (G-CSF journalier). L'EPO à action prolongée et le G-CSF ne sont pas compris dans l'analyse de marché car ces médicaments sont encore protégés par leurs brevets et leurs certificats de protection supplémentaires.
- La DDJ, ou dose définie journalière, est une définition de l'Organisation mondiale de la Santé établissant la dose journalière de maintien pour un médicament utilisé dans son indication principale sur un adulte.
- Les données de consommation du médicament présentées dans la DDJ fournissent une estimation sommaire de la consommation, qui toutefois ne dépeint pas exactement l'utilisation réelle.
- Tous les chiffres correspondent à la période de 12 mois qui va de juillet 2010 à juin 2011 (total annuel mobile – 2^{ème} trimestre 2012)
- Sur la période de 12 mois, les produits biosimilaires représentent 19 millions, sur un marché total estimé à 175 millions de DDJ, soit environ 11 % du volume total de patients.

Figure 2 : Les biosimilaires ont stimulé la concurrence existante sur le marché et aidé à stabiliser les coûts des soins de santé



- Les données d'IMS montrent que, si le nombre de produits biosimilaires commercialisés a augmenté, la taille totale du marché a diminué.
- Le graphique situé à gauche prouve que, depuis leur introduction, les produits biosimilaires connaissent une croissance régulière. En même temps, une réduction croissante s'est produite dans la consommation de DDJ de produits biologiques à action de courte durée initiateurs, qu'ils aient des biosimilaires directement concurrents ou pas.
- Le graphique situé à droite montre un déclin graduel en valeur de marché (ventes), à mesure que des produits biosimilaires gagnent des parts de marché au détriment des produits biologiques à action de courte durée initiateurs, qu'ils aient des biosimilaires directement concurrents ou pas.
- Il est important de noter que des facteurs autres que l'introduction de produits biosimilaires pourraient avoir contribué au déclin général du marché, y compris des préoccupations sur la sécurité de l'EPO chez les patients oncologiques, et une tendance vers l'utilisation de produits à action plus prolongée.

Figure 3 : À ce stade, les biosimilaires représentent une petite part (mais en croissance rapide) du marché pharmaceutique de l'UE



- Ces données d'IMS montrent le total des ventes pharmaceutiques sur prescription dans l'UE pour la période de 12 mois jusqu'au 2^{ème} trimestre 2011 (graphique de gauche) et le total des ventes de biosimilaires sur le marché accessible pour la période de 12 mois jusqu'au 2^{ème} trimestre 2011 (graphique de droite).
- Les médicaments biologiques recombinaux représentent 18 % du total des ventes dans l'UE.
- La plupart de ces ventes correspondent à des médicaments biologiques qui n'ont pas encore de concurrents biosimilaires (par exemple les traitements par anticorps monoclonaux) et sont actuellement protégés par des brevets et des certificats de protection supplémentaire.
- Les ventes sur la période de 12 mois jusqu'au 2^{ème} trimestre de 2012 pour le segment du marché des médicaments biologiques recombinaux qui est accessible aux médicaments biosimilaires ont atteint 2,3 milliards d'euros (environ 8 % du marché total des médicaments biologiques recombinaux).
- Le « marché accessible » se définit comme le marché des médicaments princeps qui ont été pris pour références dans des demandes d'autorisation de biosimilaires, et des médicaments princeps ayant perdu leur exclusivité sur le marché mais qui n'ont pas encore été pris comme référence.

- Pour la période d'un an se terminant en juin 2011, les produits biosimilaires ont représenté environ 10 % du « marché accessible » avec une valeur de ventes d'environ 240 millions d'euros sur un total de 2,3 milliards. Ceci représente une hausse de 55 % par rapport à la période précédente.

QUESTIONS/RÉPONSES POUR LES PATIENTS

La section des questions/réponses concerne uniquement les médicaments obtenus par biotechnologie ayant suivi la procédure centralisée d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments et autorisés par la Commission européenne.

Introduction : questions identifiées depuis la perspective des patients

Les connaissances des patients sur les médicaments biologiques et biosimilaires sont très variables, entre un niveau très bas et une connaissance approfondie. Parmi les questions contenues dans ce document, il y en a de très élémentaires dont la réponse peut paraître évidente à un lecteur averti, mais qui en préoccupent vraiment d'autres à en croire les retours d'information qui nous parviennent du groupe consultatif de politique de l'EPF.³¹

Le rapport entre le malade et le professionnel de la santé est essentiel pour assurer le choix du meilleur traitement et des meilleurs soins, et pour obtenir les meilleurs résultats pour la santé de chaque patient. Souvent, les patients ne reçoivent pas des professionnels de santé suffisamment d'informations compréhensibles, et beaucoup de ces professionnels surestiment la quantité et la qualité des informations qu'ils fournissent. Il est essentiel que toutes les options thérapeutiques disponibles soient discutées de façon approfondie, et que les professionnels de santé s'assurent que les patients comprennent les options, avec leurs avantages et leurs risques respectifs. Les décisions de prescription devraient se fonder sur un commun accord (*concordance*).³²

Les patients ont tendance à poser des questions directement liées à leur propre situation et dans leur propre langage, qui ne respecte pas toujours la terminologie médicale.

L'objet des Questions et Réponses est de répondre à des questions basiques en termes simples et compréhensibles. Les lecteurs devraient donc pouvoir lire et comprendre le document principal, s'ils souhaitent avoir des informations plus détaillées. D'autres sources d'informations compréhensibles de bonne qualité, y compris les informations présentées par l'EMA, figurent dans le document central.³³

³¹ Le groupe consultatif de politique de l'EPF (PAG) est un groupe de 14 représentants de différentes organisations membres de l'EPF (à partir de décembre 2012). Les questions contenues dans ce document ont été validées par le PAG. Les avant-projets de réponses ont été révisés par un panel de 6 représentants des patients, réunis après un appel ouvert à manifestation d'intérêt.

³² « Concordance » est un mot qui décrit le rapport entre le patient et le médecin prescripteur, et la mesure dans laquelle la prescription est fondée sur un accord mutuel. « Concordance » veut dire que les croyances et les préférences aussi bien du médecin que du patient sont pleinement prises en considération, mais que l'avis du patient passe en premier. (Sources : Horne, R : Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006;130;65-72; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Rapport de RD pour le centre national de coordination de la fourniture et de l'organisation des services du Système national de santé (NHS), décembre 2005.)

³³ Une partie des libellés utilisés dans certaines de ces questions ont été « recyclés » à partir du document de Questions et Réponses de l'EMA sur les médicaments biosimilaires (similar biological medicinal products) (EMA/83780572011) daté du 27 septembre 2012. Dans ces cas, le document de l'EMA est cité comme référence et le texte est en italique.

Notions de base :

1. Qu'est-ce qu'un médicament biologique ?

« Un médicament biologique est un médicament qui contient une ou plusieurs substances actives faites par (ou dérivées de) une source biologique. Certaines d'entre elles peuvent exister déjà dans l'organisme humain. On peut citer comme exemples des protéines comme l'insuline, l'hormone de croissance ou l'érythropoïétine »³⁴ (hormone produisant des globules rouges).

2. Comment fabrique-t-on les médicaments biologiques ?

En général, les médicaments « classiques » sont fabriqués par un processus appelé synthèse chimique, tandis que la plupart des médicaments biologiques le sont à partir d'organismes vivants, comme des cellules modifiées génétiquement. Ces cellules ont reçu un gène (obtenu à partir d'une banque de gènes ou d'un fabricant de gènes artificiels) qui leur permet de produire une protéine spécifique. La production de médicaments biologiques implique des processus tels que la fermentation et la purification. Chaque fabricant possède ses propres lignées cellulaires uniques et développe ses propres procédés de fabrication.

3. En quoi les médicaments biologiques diffèrent-ils des médicaments « classiques » ?

Comme tous les médicaments, les médicaments biologiques agissent sur l'organisme pour produire un bénéfice thérapeutique ; mais les mécanismes par lesquels ils le font peuvent être différents d'un produit à l'autre, et dépendre de l'affection à traiter.

Les substances actives des médicaments biologiques sont de plus grande taille et plus complexes que celles des médicaments non biologiques. Seuls des organismes vivants sont capables de reproduire une telle complexité. La complexité de ces substances, ainsi que la manière dont on les produit, peuvent être la cause d'un certain degré de variabilité dans les molécules d'une même substance active, notamment entre différents lots du médicament.³⁵ Cette variabilité est normale dans le cas des médicaments biologiques. Pour des informations plus détaillées, voyez la question 4 ainsi que la section 2.3 du document consensuel d'information.

4. Que sont les biosimilaires ?

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique mis au point de manière à ce qu'il soit similaire à un médicament biologique existant (le « médicament de référence »). Les biosimilaires ne sont pas la même chose que les génériques. Les génériques ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leurs médicaments de référence.

« La substance active d'un biosimilaire et celle de son médicament de référence sont essentiellement la même substance biologique, mais il peut y avoir des différences mineures dues à leur complexité et à celle de leurs méthodes de production. Comme le

³⁴ Voir la question : Qu'est-ce qu'un médicament biologique ? dans EMA/837805/2011-27/9/2012_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_September 2012

³⁵ Voir la question : Qu'est-ce qu'un médicament biologique ? dans EMA/837805/2011-27/9/2012_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_September 2012

médicament de référence, le biosimilaire à un degré de variabilité naturelle. Quand un biosimilaire a été approuvé, la preuve a été faite que cette variabilité et toute différence avec le médicament de référence n'affectent pas la sécurité ni l'efficacité ».

« En général les biosimilaires sont autorisés plusieurs années après l'approbation du médicament de référence. Ceci est dû au fait que le médicament de référence bénéficie d'une période d'exclusivité, pendant laquelle les biosimilaires ne peuvent être autorisés ». ³⁶

5. Que veut dire « similaire » ?

Deux lignées cellulaires développées indépendamment l'une de l'autre ne peuvent jamais être considérées comme identiques. C'est pourquoi les médicaments obtenus par biotechnologie ne peuvent pas être copiés strictement. C'est en reconnaissance de ce fait que l'Agence européenne du médicament (EMA) a instauré le terme « biosimilaire ».

Dans la mise au point d'un médicament biosimilaire, on recherche une grande similarité avec le médicament de référence quant aux qualités, à la sécurité et à l'efficacité. « La substance active d'un biosimilaire et celle de son médicament de référence sont essentiellement la même substance biologique, mais il peut y avoir des différences mineures dues à leur complexité et à celle de leurs méthodes de production. ». ³⁷

« On s'attend à ce qu'un biosimilaire et son médicament de référence aient le même profil de sécurité et d'efficacité, et on les utilise généralement pour traiter les mêmes maladies. » ³⁸

6. Les biosimilaires sont-ils des génériques ?

Les médicaments biosimilaires ne sont pas des médicaments génériques. « Un médicament générique ³⁹ est un médicament mis au point de manière à ce qu'il soit identique à un médicament de référence à petites molécules (chimique). » « Les médicaments génériques ont des structures chimiques plus simples. » ⁴⁰ (Voir aussi la question 5)

7. Qu'est-ce qu'un médicament de référence (également appelé « médicament de marque ») ?

Le produit de référence est un médicament qui s'est vu accorder une autorisation de mise sur le marché par un État membre ou par la Commission européenne. L'autorisation de mise sur le marché est accordée contre présentation des données sur la qualité, les données pré-cliniques et cliniques, obtenues par des études de laboratoire et des essais

³⁶ Voir la question : Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? dans EMA/837805/2011-27/9/2012_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_September 2012

³⁷ Voir la question : Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? dans EMA/837805/2011-27/9/2012_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_September 2012

³⁸ Voir la page 5/33 de Conseils de l'EMA aux utilisateurs des demandes selon la procédure centralisée pour les produits médicaux biologiques similaires EMA/940451/2011_March 2013

³⁹ La définition légale de « médicament générique » se trouve dans l'article 10(2)(b) de la directive 2001/83/CE et ses amendements. On trouve une version simplifiée dans le document EMA de questions et réponses sur les médicaments génériques, daté du 17 mars 2011-EMA/393905/2006 Rev. 1, et dans le glossaire du présent document consensuel d'information.

⁴⁰ Voir la question : Qu'est-ce qu'un médicament générique ? dans les « Questions and Answers on generic medicines » (Questions et réponses sur les médicaments génériques », élaborées par l'Agence européenne des médicaments_EMA/393905/2006 Rev1_March 2011.

cliniques. La demande d'autorisation de mise sur le marché pour un biosimilaire renvoie aux données présentées pour le produit de référence.⁴¹

8. Les biosimilaires sont-ils des « médicaments de médecine personnalisée » ?

Non. Les « médicaments de médecine personnalisée » sont une approche thérapeutique ciblée qui utilise des outils de diagnostic modernes pour adapter les soins « sur mesure », plus près des besoins particuliers de chaque patient. En triant les patients par sous-groupes selon certaines caractéristiques (comme des mutations génétiques), cette méthode vise à prévoir leurs chances de tirer profit d'un traitement donné. Dans le cas des médicaments personnalisés, on parle souvent aussi de « médicament stratifié », de « thérapies ciblées » ou de « soins personnalisés »

9. Les biosimilaires ont-ils un rapport avec les « importations parallèles » ?

Non, pas spécifiquement. L'importation parallèle, également appelée distribution parallèle ou commerce parallèle, est une forme légale de commerce au sein de l'Union européenne selon laquelle tout produit pharmaceutique dont la mise sur le marché est autorisée dans un État membre et qui y est distribué peut ensuite être distribué dans un autre État membre où sa mise sur le marché est également autorisée. Par exemple, il y a commerce parallèle lorsqu'il existe de sensibles différences de prix entre des États membres.

Qualité et sécurité

10. Le processus d'homologation est-il différent de celui des médicaments génériques ? Qui autorise l'utilisation des médicaments biosimilaires dans l'UE ?

La procédure légale et réglementaire pour l'homologation des médicaments biosimilaires est différente de celle qui s'applique aux médicaments génériques. Depuis 1995, tous les médicaments obtenus par biotechnologie doivent être évalués de manière centralisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Si le comité scientifique émet un jugement favorable, la Commission européenne prend une décision officielle de mise sur le marché. Depuis 2003, il existe une procédure légale et réglementaire spécifique pour la mise au point et l'approbation des médicaments biosimilaires. Les principes généraux du développement de médicaments et de leur examen par les autorités communautaires s'appliquent aux médicaments biosimilaires de la même manière qu'aux médicaments biologiques de référence.

⁴¹ Voyez la page 8/33 de [Conseils de l'EMA aux utilisateurs des demandes selon la procédure centralisée pour les produits médicaux biologiques similaires EMA/940451/2011 March 2013](#)

11. Y a-t-il des différences au niveau de la sécurité entre le biosimilaire et le produit de référence ?

Non. Un médicament biosimilaire homologué et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité.

La législation communautaire définit les études à mener sur le médicament biosimilaire pour prouver sa similarité quant à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité (effet thérapeutique) par rapport aux médicaments de référence et l'absence de différences cliniques significatives entre eux.

Sur la base des informations publiées sur le site Web de l'EMA, aucun problème spécifique d'innocuité n'a été identifié dans les médicaments biosimilaires approuvés et commercialisés au moment de la publication du présent document d'information consensuel.

12. Le « Switch » d'un médicament de référence à un médicament biosimilaire et vice-versa sont-ils sûrs ?

Relativement peu d'informations ont été publiées sur le nombre de patients pour lesquels un produit biologique a été changé pour un autre dans la pratique clinique. « Pour les questions se rapportant au « switch » d'un médicament biologique pour un autre, les patients doivent s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien »⁴².

13. Les médicaments biosimilaires sont-ils susceptibles de provoquer plus de réactions indésirables que les médicaments de référence ?

Non. Une fois homologué, un médicament biosimilaire et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité, ce qui implique la même probabilité de réaction indésirable.

Les médicaments biologiques en général sont potentiellement susceptibles d'être reconnus comme « étrangers » par l'organisme, provoquant ainsi des réactions immunitaires indésirables. Cela s'appelle l'« immunogénicité » et est dû à leur composition et à la grande taille de leurs molécules, par rapport à celles des médicaments chimiques.⁴³ Cependant, ni l'expérience ni le rationnel scientifique ne suggèrent que les médicaments biosimilaires puissent provoquer plus de réactions immunitaires que leurs médicaments de référence. (voir aussi les questions 10 et 11)

14. Que faire si je pense que mon corps fait une réaction indésirable à un médicament ?

Il est important que les patients signalent dès qu'ils soupçonnent une réaction indésirable ; ceci contribue à l'évaluation permanente de la qualité et de la sécurité des

⁴² Voir la question : « Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably? » (Peut-on interchanger un biosimilaire et son médicament de référence ?) dans « EMA Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMA/837805/2011_September 2012

⁴³ Les vaccins mettent spécifiquement à profit leur potentiel immunogène en provoquant une réponse immunitaire qui reconnaît et « chasse » une substance considérée comme un « envahisseur ». Cependant, pour certains médicaments ayant pour base des protéines, le fait de stimuler une réponse immunitaire est considéré comme indésirable. La plupart des réactions immunitaires qui se produisent sont bénignes et n'ont pas d'impact négatif sur le patient. Cependant, dans quelques rares cas, elles peuvent être graves. C'est pourquoi le suivi des effets du médicament sur les patients, par eux-mêmes et par les professionnels de la santé, est d'une importance vitale.

médicaments. Les réactions médicamenteuses indésirables (ou « effets secondaires ») n'apparaissent parfois que lorsqu'un médicament est pris depuis longtemps, ou même après l'arrêt du traitement.

Au premier abord, si vous suspectez une réaction indésirable à un médicament, ou s'il vous semble que celui-ci n'a aucun effet, adressez-vous à un professionnel de la santé, que ce soit votre médecin prescripteur ou votre pharmacien.

Pour pouvoir procéder à ces signalements, votre professionnel de la santé est censé identifier correctement le médicament, en précisant bien le nom commercial (la marque) du médicament prescrit dans votre dossier patient. Pour les mêmes raisons vous devez, en tant que patient, vous assurer d'avoir été informé du nom commercial du médicament et de sa « dénomination commune internationale » (DCI) du nom du fabricant et du numéro du lot du médicament prescrit.

Sous la nouvelle législation communautaire sur la pharmacovigilance, les patients peuvent aussi signaler eux-mêmes les effets secondaires suspectés directement aux autorités nationales.⁴⁵ L'idée n'est pas d'ainsi remplacer le contact avec un professionnel de santé, mais elle est d'une grande valeur pour la collecte de données sur les réactions indésirables. Pour vous informer sur les données de sécurité des médicaments qui ont été recueillies par l'Agence européenne des médicaments, rendez-vous sur le site www.adrreports.eu. (Le présent site Web n'est pas conçu pour que vous puissiez signaler des réactions indésirables.)

15.Y a-t-il des différences de qualité et d'efficacité entre les médicaments biosimilaires et leurs médicaments de référence ?

Non. Un médicament biosimilaire et son médicament de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité.⁴⁶ Les médicaments biosimilaires sont fabriqués suivant les mêmes normes que les autres médicaments biologiques. Avant que la Commission européenne ne prenne la décision d'autoriser la mise sur le marché communautaire d'un médicament biosimilaire, l'Agence européenne des médicaments, à travers son Comité de produits médicaux à usage humain (CHMP), évalue si le nouveau biosimilaire a un profil d'efficacité (effet thérapeutique), de qualité et de sécurité comparable à celui de son médicament de référence.

Les études à mener sur un nouveau médicament biosimilaire comprennent des comparaisons concernant divers aspects du biosimilaire et de son médicament de référence, comme la structure et l'activité de leurs molécules. Des études ciblées sont mises en œuvre pour montrer que les produits sont comparables. Il existe des lignes directrices scientifiques pour déterminer l'ampleur des données cliniques requises, et les décisions se prennent au cas par cas. Des informations détaillées sur tous les médicaments biosimilaires homologués dans l'UE sont disponibles sur le site Web de l'EMA.

⁴⁴ Les DCI identifient les substances pharmaceutiques ou les ingrédients pharmaceutiques actifs. Chaque DCI est unique. Elle est mondialement reconnue, et appartient au domaine public. La DCI est également appelée « nom générique ». (Source : Document d'orientation de l'OMS sur la DCI, www.who.int)

⁴⁵ Vous trouverez plus d'informations sur la nouvelle législation communautaire dans le document d'orientation de l'EPF pour les organisations de patients

⁴⁶ Voyez la page 5/33 de [Conseils de l'EMA aux utilisateurs des demandes selon la procédure centralisée pour les produits médicaux biologiques similaires EMA/940451/2011 March 2013](#)

16. A-t-on des preuves qu'un médicament biosimilaire soit au moins aussi efficace que le médicament de marque pour traiter toutes les maladies que l'on traite avec ce dernier ? Ou ne fait-on que le supposer à cause de leur grande similarité ?

Les médicaments biologiques sont souvent autorisés pour le traitement de plus d'une affection (indication). Cependant, le mécanisme d'action peut être le même. Il est donc possible que l'on puisse justifier scientifiquement l'utilisation du biosimilaire pour d'autres affections (ou indications). La décision d'étendre les données sur l'efficacité et la sécurité par rapport à une affection pour laquelle le biosimilaire a été cliniquement testé, à d'autres affections pour lesquelles le produit de marque est homologué, s'appelle « extrapolation ». La décision de demander ou pas de nouvelles études cliniques comparatives est prise au cas par cas par le comité scientifique (CHMP) de l'EMA. Le comité fonde toujours ses décisions sur un examen approfondi des preuves scientifiques.

La base scientifique d'une telle extrapolation des indications est que le mode d'action du produit est le même que celui du produit de référence ; que le biosimilaire et le médicament de référence se sont avérés comparables au niveau des qualités et au plan biologique ; et que l'on a des preuves concluantes que la sécurité et l'efficacité sont similaires dans l'une au moins des indications du médicament de référence. Un médicament biosimilaire homologué doit être utilisé à la même dose que le médicament de référence pour traiter la même affection.

17. Comment fait-on le suivi de la sécurité du biosimilaire une fois autorisé ?

Comme pour tous les médicaments, un suivi des réponses des patients et le signalement de tout soupçon de réaction indésirable (effets négatifs non souhaités) sont importants pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement.

Les médicaments biosimilaires, comme tous les médicaments biologiques, doivent faire l'objet, une fois autorisés, d'un suivi permanent pour détecter toute réaction indésirable. La surveillance des réactions indésirables fait partie de la « pharmacovigilance » (le système mis en place pour le suivi de la sécurité et du rapport avantages-risques des médicaments autorisés). Tous les fabricants sont tenus de mettre en place un système de surveillance des effets secondaires de leurs médicaments.

Les patients réagissent souvent de manière individuelle aux médicaments, qu'ils soient chimiques ou biologiques. Eux-mêmes sont souvent, d'ailleurs, les mieux placés pour évaluer les effets d'un médicament sur leur organisme et sur leur vie. Les patients doivent pouvoir s'impliquer pleinement dans la décision de prendre un médicament biologique, après une discussion approfondie de toutes les options thérapeutiques avec le médecin prescripteur. Il est nécessaire que les patients comprennent le médicament et connaissent les réactions qu'il pourrait leur provoquer – aussi bien négatives que positives –, et qu'ils soient conscients de l'importance de le prendre correctement et de surveiller attentivement les effets. De plus, les patients doivent se sentir en confiance pour pouvoir discuter de tout effet secondaire suspecté avec leur professionnel de santé.

Pour pouvoir identifier correctement le médicament au cas où un soupçon de réaction adverse serait à signaler, les patients traités par un quelconque médicament biologique (biosimilaires compris) doivent toujours être informés du nom commercial (nom de marque) du médicament, de la dénomination commune internationale (DCI) qui est le

nom de la substance active, du nom du fabricant et du numéro de lot du médicament prescrit. Le patient pourra trouver cette information dans la notice patient, ou l'obtenir de son pharmacien ou du médecin prescripteur.

La nouvelle législation communautaire sur la pharmacovigilance oblige les États membres à permettre que le signalement des réactions indésirables à l'autorité nationale soit présenté directement par le patient. Idéalement, les patients devraient se sentir à l'aise pour discuter de tout soupçon de réaction indésirable avec leur professionnel de la santé, mais ce n'est pas toujours le cas.

La nouvelle législation communautaire sur la pharmacovigilance a également introduit une nouvelle approche consistant à publier une liste des médicaments soumis à un suivi supplémentaire pour une période définie. L'Agence européenne des médicaments et les États membres travaillent de concert à cette liste publique, et de nouveaux pas ont été franchis courant 2012. Un symbole (triangle noir inversé) identifiera les médicaments soumis à un suivi supplémentaire. Une explication sera ajoutée à la notice patients, encourageant les patients à signaler tout effet secondaire suspecté.

Pour vous informer sur les données de sécurité des médicaments recueillies par l'Agence européenne des médicaments, rendez-vous sur le site www.adrreports.eu. (Le présent site Web n'est pas conçu pour que vous puissiez signaler des réactions indésirables.)

18. Les biosimilaires sont-ils plus sujets à contrefaçon/falsification que les autres médicaments ?

Non. Rien ne porte à croire que les médicaments biosimilaires se prêtent plus à la contrefaçon/falsification que n'importe quel autre médicament.

Utilisation des biosimilaires

19. Pourquoi les biosimilaires ont-ils fait leur apparition ?

Les médicaments biologiques offrent des options thérapeutiques pour des affections invalidantes ou potentiellement mortelles, comme le cancer, des maladies infectieuses comme l'hépatite, les affections auto immunes, les maladies neurodégénératives et les maladies rares. Cependant, les traitements par médicaments biologiques sont parfois chers par rapport aux traitements avec des médicaments chimiques « classiques ».

Les médicaments biosimilaires apparaissent lorsque les droits d'exclusivité (brevets, protection des données, etc.) des médicaments de référence arrivent à échéance. Ils peuvent offrir une alternative moins onéreuse aux médicaments biologiques existants et stimuler la concurrence. Il s'ensuit que la disponibilité des médicaments biosimilaires peut ouvrir l'accès aux médicaments biologiques à un plus grand nombre de patients, et contribuer à la viabilité financière des systèmes de santé. Ainsi, cette disponibilité offre un avantage économique potentiel aux systèmes de soins de santé tout en facilitant l'accès des patients aux nouvelles options thérapeutiques que les progrès de la science médicale nous apportent.

20. Aurai-je le choix entre me voir prescrire un médicament de référence ou son biosimilaire ?

Il est important d'avoir une conversation de fond avec votre médecin prescripteur à propos de toutes les options thérapeutiques disponibles et sur leur sécurité, leurs avantages et leurs risques, ainsi que sur les différences entre les médicaments, avant de prendre une décision sur le traitement. Les politiques sur l'utilisation des médicaments biologiques, y compris la substitution, sont du ressort des autorités de chaque État membre de l'UE. Si quelque chose vous préoccupe au sujet d'un médicament qui vous a été prescrit, vous devriez en parler à votre médecin.

21. Si le médicament de référence est retiré du marché, le biosimilaire le sera-t-il aussi ?

Cela dépend du motif du retrait du médicament de référence. Chaque produit médical homologué sur le marché communautaire possède sa propre autorisation de mise sur le marché et est évalué de manière indépendante. Si le médicament de référence est retiré du marché pour des raisons de sécurité, il peut en être tenu compte dans l'évaluation du médicament biosimilaire. Si la substance active du médicament de référence pose de sérieux problèmes, le nouveau Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA jugera si cela concerne également d'autres médicaments contenant la même substance active. Les autorités réglementaires enquêtent et agissent comme il convient.

22. Puis-je prendre un médicament biosimilaire exactement comme son médicament de référence (par exemple après les repas, etc.) ? Y a-t-il quelque-chose à savoir sur la manière de stocker un médicament biosimilaire ?

Tous les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires, peuvent être moins stables que les médicaments chimiques. Ils demandent donc plus de précautions dans la production, le transport et le stockage. Lorsque le médecin vous prescrit un nouveau médicament, il doit vous prévenir de tout aspect spécifique à prendre en compte avec ce médicament en particulier. Cela peut être important pour assurer son efficacité et sa bonne utilisation.

La plupart des médicaments biologiques doivent être administrés par injection ou par perfusion. Dès lors, sauf pour les produits à prendre avec les repas comme les insulines prandiales, l'ingestion d'aliments n'a pas d'influence sur la sûreté ni sur l'efficacité des produits. En règle générale, un médicament biosimilaire doit être pris exactement de la même manière que le médicament de référence.

23. Où puis-je trouver plus d'informations ?

- Informations de l'Agence européenne des médicaments sur les médicaments biosimilaires
- Informations de l'Agence européenne des médicaments sur la surveillance de la sécurité des médicaments
- Document d'orientation pour les organisations de patients sur la législation communautaire en matière de pharmacovigilance

QUESTIONS ET RÉPONSES POUR LES MÉDECINS

1. Quelle est votre responsabilité en tant que médecin concernant la prescription de médicaments biosimilaires ?

Comme pour la prescription de tout médicament en général, il relève de la responsabilité du médecin traitant de tenir compte, pour chaque patient pris individuellement, de l'âge, du sexe, de l'étape de la maladie, des comorbidités et des traitements associés, ainsi que des antécédents médicaux au moment de prescrire un médicament biosimilaire. De plus, en tant que médecin, vous devez savoir qu'un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique déjà autorisé, que l'on appelle « produit de référence ». Un biosimilaire homologué et son produit de référence sont censés avoir le même profil de sécurité et d'efficacité, mais le biosimilaire ne sera pas nécessairement autorisé pour toutes les indications approuvées pour son produit médical de référence. Comme avec tout médicament, les médecins doivent toujours faire preuve de prudence dans le choix de leur prescription.

2. Quelles étapes scientifiques ont été suivies pour prouver la similarité en matière de sécurité et d'efficacité d'un biosimilaire et du médicament de référence avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ?

Le but d'un programme de développement de biosimilaires est d'établir la « biosimilarité ». Ceci s'effectue par un « exercice de comparabilité » en plusieurs étapes, à travers un programme de développement conçu sur mesure et qui tient compte de la sécurité et de l'efficacité établies pour le produit médical de référence. Cet exercice se déroule en plusieurs étapes : première étape - comparabilité de la qualité (comparabilité physico-chimique et biologique), deuxième étape - comparabilité non clinique (études comparatives non cliniques) et troisième étape - comparabilité clinique (études comparatives cliniques). Chaque demande d'homologation d'un biosimilaire est évaluée au cas par cas. L'exercice de comparabilité est donc fondé sur une solide comparaison en confrontation directe entre le biosimilaire et le produit médical de référence quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité. La comparabilité entre le médicament de référence et le biosimilaire est le principe central du développement d'un biosimilaire.

3. Les médicaments biosimilaires, comme tout médicament biologique, sont très sensibles aux modifications lors de la fabrication, du transport et du stockage. Comment un médecin peut-il être sûr que de minimes modifications n'ont pas eu un impact sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament biosimilaire ?

Les processus de fabrication des médicaments biologiques sont très sensibles, et un contrôle précis de ceux-ci est essentiel pour l'obtention de résultats cohérents, ainsi que pour garantir l'innocuité et l'efficacité du produit médical fini.

Les fabricants et les importateurs de médicaments homologués pour l'Union européenne, y compris les médicaments biosimilaires, sont légalement tenus de posséder un certificat d'autorisation de fabricant/importateur (certificat MIA/BPF) délivré par une autorité nationale compétente de l'UE. Le certificat MIA/BPF ne sera délivré que si le fabricant/importateur se conforme aux lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'UE, lesquelles comprennent aussi des dispositions spécifiques

concernant les produits médicaux biologiques (annexe 2 du volume 4 d'EudraLex).

Pour vérifier la conformité aux BPF, les fabricants et les importateurs de l'UE feront régulièrement l'objet d'inspections BPF par les autorités de surveillance. Les autorités compétentes de l'UE inspectent aussi les fabricants basés hors de l'UE, qui y exportent leurs produits. Pour ce qui est des produits biologiques évalués par la procédure centralisée et dont la mise sur le marché est autorisée pour toute l'Union européenne, l'EMA coordonne des inspections BPF concernant l'évaluation scientifique des médicaments, menées par des autorités compétentes de l'UE.

Les importateurs, fabricants et grossistes répartiteurs sont tenus de se conformer aux normes des bonnes pratiques de distribution (BPD). D'après les lignes directrices des BPD, des conditions spécifiques de stockage et de transport (par exemple, chaîne du froid) doivent être respectées. Les grossistes répartiteurs sont légalement tenus de posséder une autorisation de grossiste répartiteur (WDA) valide, émise par une autorité nationale compétente de l'UE. La distribution en gros par les fabricants, les importateurs et les distributeurs est également soumise au contrôle des autorités nationales compétentes de l'UE.

4. Où puis-je trouver des informations récentes ⁴⁷ sur les études pharmacocinétiques, d'innocuité, d'immunogénicité et d'interchangeabilité menées sur les produits biologiques et les médicaments biosimilaires ?

Ces informations sur chaque médicament autorisé par la procédure centralisée sont publiées par l'Agence européenne du médicament (EMA) sur leur site Web : www.ema.europa.eu. Suite à l'approbation, un ensemble de documents regroupés sous le titre « Rapport européen public d'évaluation » (EPAR) sont publiés sur le site, contenant des informations scientifiques et techniques sur le développement de chaque produit médical. L'EPAR contient également des informations sur la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité, ainsi que sur l'immunogénicité. Les décisions sur l'interchangeabilité et la substitution n'étant pas du ressort de l'EMA/CHMP, et les études sur l'interchangeabilité ne faisant pas partie des exigences pour l'enregistrement, ces informations peuvent ne pas faire partie de l'EPAR.

Si le nom du médicament biosimilaire est connu, vous pouvez trouver l'EPAR mis à jour sur la page d'accueil de l'EMA en allant à « **Find Medicine** » (Trouver médicament) puis à « **Human medicines** » (Médicaments humains). Comme alternative, les pages de l'EPAR concernant tous les médicaments biosimilaires autorisés par la procédure centralisée sont accessibles depuis la page d'accueil en allant à « **Special topics** » (Sujets spéciaux) puis à « **Biosimilar medicines** » (Médicaments biosimilaires).

5. Les exigences de pharmacovigilance sont-elles différentes pour les médicaments biologiques que pour les non biologiques ?

En général, oui. Cela est dû au fait que les médicaments biologiques sont plus susceptibles d'être reconnus comme « étrangers » par l'organisme, et ont donc une capacité intrinsèque de provoquer des réactions immunitaires indésirables, à cause de leur composition et de la grande taille de leurs molécules. Par contre, celles des

⁴⁷ Notez bien que le document de « discussion scientifique » de l'autorisation initiale de mise sur le marché reflète les données disponibles au moment de l'approbation, et n'est pas mis à jour à l'étape post-autorisation.

médicaments chimiques sont généralement trop petites pour être reconnues par le système immunitaire.

La capacité à provoquer une réaction immunitaire dans l'organisme (immunogénicité) est un critère d'innocuité significatif évalué pendant les processus d'exploration et de confirmation du développement d'un produit médical innovant. Elle est étudiée lors des essais cliniques grâce à de très nombreux tests visant à la caractérisation de réponses immunitaires contre le produit, à court et à long terme. Les résultats de ces études ont un impact ultérieur sur la conception des études de suivi post-autorisation et sur les plans de gestion des risques, afin de s'assurer que les problèmes d'innocuité de type immunitaire même rares pourront être détectés en recueillant des informations sur l'innocuité sur une durée plus longue et sur un plus grand nombre de patients. Afin de surveiller l'immunogénicité et l'innocuité à long terme, les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché sont tenus de recueillir des données post-autorisation sur l'innocuité pour tous les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires. Ceci fait partie du plan de gestion des risques (PGR) établi lors de l'approbation.

Les informations sur les plans de gestion des risques pour tous les produits médicaux homologués par la procédure européenne centralisée (y compris tous les médicaments obtenus par biotechnologie et les nouveaux médicaments obtenus par synthèse chimique) deviendront accessibles en ligne grâce au règlement communautaire 1049/2001 relatif à l'accès aux documents. Au titre de la même disposition, l'Agence rendra disponibles les obligations post-autorisation, par exemple les études fondées sur des registres, la poursuite des essais pré-approbation et les études d'innocuité post-commercialisation.

Il est particulièrement important d'identifier clairement le médicament lors du signalement des réactions indésirables dans le cas de tous les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires. C'est pourquoi la législation européenne exige que pour tout rapport d'effet indésirable lié à un médicament biologique, le nom du médicament (nom commercial) tel qu'approuvé par les autorités réglementaires et le numéro de lot soient inclus dans ledit rapport d'effets indésirables.⁴⁸

Conformément à la nouvelle législation sur la pharmacovigilance, tout produit médical biologique autorisé après le 1er janvier 2011 sera inclus dans la liste de surveillance supplémentaire. Pour tous les médicaments de cette liste, les détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché devront inclure dans le RCP un triangle noir inversé et le texte : « *Ce produit médical est sujet à surveillance renforcée* » accompagné d'une phrase explicative normalisée et d'un texte standard demandant aux professionnels de santé de signaler toute réaction indésirable suspectée.

6. Depuis la première autorisation accordée à un médicament biosimilaire dans l'UE en 2006, des effets indésirables ont-ils été signalés après le « switch » entre un médicament de référence et un médicament biosimilaire ?

On dispose de relativement peu de données sur le nombre de patients chez lesquels on a « switché » entre deux produits biologiques dans la pratique clinique. Il y a plusieurs publications qui décrivent ces « switch » de médicament, mais la fréquence de ceux-ci

⁴⁸ Voir le contenu du rapport individuel d'effet indésirable : Article 28 du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 du 19 juin 2012.

reste imprécise. De plus, les études exposées dans ces publications étaient généralement trop courtes pour montrer les éventuels effets secondaires à long terme de ces « switch ».

L'agence européenne des médicaments (EMA) adopte un avis scientifique servant de base à une décision de la Commission européenne sur la nécessité de mettre à jour les informations sur le produit (le résumé des caractéristiques du produit et la notice patients) si cela est jugé nécessaire, après examen du signalement d'événements indésirables dus à l'utilisation de n'importe quel médicament. Les mises à jour des informations liées à la sécurité du produit peuvent inclure des modifications aux informations sur la prescription, des ajouts à la liste des effets secondaires observés et des ajouts aux précautions d'emploi et aux mises en garde. Les versions actuelles de ces documents d'information sur les produits sont disponibles sur le site de l'EMA, de même que la liste des amendements aux informations sur le produit depuis la première autorisation de celui-ci. L'examen de ces ressources d'information réglementaires pour tous les médicaments biosimilaires homologués jusqu'à ce jour montre qu'il n'y a pas eu, dans les documents respectifs d'information sur le produit, de mises à jour liées à la sécurité résultant du signalement d'effets indésirables dus au « switch » ou à la substitution du produit.

Comme pour tous les médicaments, le signalement des événements indésirables survenus avec des médicaments biosimilaires suit les mécanismes de pharmacovigilance approuvés. On trouve les événements indésirables en cherchant depuis EudraVigilance⁴⁹ sur le site Web de l'EMA, dans toutes les langues officielles de l'Union européenne. Il y a en outre une page intitulée « Sécurité patient » reprenant les modifications importantes faites après l'homologation des médicaments, sur recommandation du Comité de produits médicaux à usage humain (CHMP) visant à augmenter la sécurité des patients. D'octobre 2009 à juillet 2012, il y a eu aussi des rapports mensuels du groupe de travail de Pharmacovigilance du CHMP (PhVWP).⁵⁰ L'index cumulatif des rapports mensuels du PhVWP offre un aperçu général de tous les problèmes d'innocuité. Aucun problème spécifique d'innocuité n'a été identifié pour les médicaments biosimilaires commercialisés jusqu'à la date de la publication du présent document consensuel d'information.

Des travaux sur le « switch » d'un médicament de référence à un médicament biosimilaire ont été entrepris en 2009 par l'Hôpital universitaire de Scanie à Malmö, en Suède. Quatre-vingt dix-huit patients pédiatriques recevant de l'hormone de croissance humaine ont été sélectionnés pour le « switch » d'un médicament de référence à un médicament biosimilaire, sur une population totale de 130 patients. Quinze enfants ont eu un événement indésirable lors du « switch » (le plus souvent, une douleur au point d'injection), aucun considéré comme « grave » par le personnel hospitalier. Pour quatre enfants, le médicament de référence a été réinstauré.

⁴⁹ EudraVigilance est la base de données communautaire qui héberge les signalements de réactions indésirables concernant tous les produits médicaux autorisés dans l'UE. L'Agence européenne des médicaments a lancé un site Web sur les signalements d'effets secondaires suspects pour les médicaments autorisés dans l'Espace économique européen (EEA), dans toutes les langues officielles de l'Union européenne. (<http://www.adrreports.eu/>)

⁵⁰ Suite à la mise en application de la nouvelle législation sur la pharmacovigilance, le Groupe de travail de pharmacovigilance (PhVWP) a été remplacé par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) qui est actuellement responsable de l'évaluation et du suivi des questions liées à l'innocuité des médicaments à usage humain.

7. Y a-t-il des études suggérant des différences dans la durée de survie, l'efficacité et les effets secondaires du traitement à long terme ?

Non, mais les fabricants recueillent systématiquement des données à long terme des essais cliniques post-approbation, des études des registres des patients et le suivi à long terme des patients qui ont participé aux essais cliniques pré-approbation. Une condition pour obtenir l'autorisation de tout médicament biosimilaire est la mise en place d'un plan de gestion des risques (GGR) prédéterminé comprenant toutes ou quelques-unes des mesures ci-dessus. Cela est nécessaire, afin d'établir que le profil d'innocuité d'un médicament biosimilaire reste comparable à celui de son médicament de référence sur une population bien plus nombreuse que celle, relativement petite, des patients évalués lors des études cliniques pré-autorisation. Ces plus grands nombres de patients et ces durées de traitement plus prolongées permettent d'atteindre la sensibilité statistique requise pour recueillir les événements peu fréquents et pour permettre une détection fiable des signaux ayant trait à l'innocuité. Les fabricants sont tenus de signaler à l'EMA les informations obtenues à partir des données recueillies dans le cadre du PGR, et de proposer le cas échéant des modifications des informations relatives au produit. La revue des sources d'information réglementaires disponibles au moment de la publication de ce document consensuel d'information montre que l'EMA n'a pas demandé de telles modifications.

8. Quelles dispositions, en matière de traçabilité, les médecins doivent-ils suivre ?

Comme l'exige la loi dans l'UE, chaque médicament doit porter, soit un nom commercial original, soit le nom de la substance active accompagné du nom de la société ou de la marque déposée. Le nom approuvé, accompagné du numéro de lot, sont des choses importantes pour permettre une identification claire à porter sur le rapport en cas de réaction indésirable et pour le suivi de l'utilisation sûre du médicament.

Par exemple, pour assurer l'identification et la traçabilité de tous les produits à base d'érythropoïétines, l'EMA a adopté des mesures spécifiques dans ce domaine suite à plusieurs cas d'aplasie érythrocytaire pure (AEP) apparus dans les années 90 (alors qu'aucun médicament biosimilaire n'avait encore été homologué). En décembre 2009, le groupe de travail de Pharmacovigilance (PhVWP) de l'EMA « a considéré comme important de relever de façon précise les antécédents de traitement pour les patients traités par érythropoïétine, c'est à dire de noter le nom commercial ou le nom scientifique, ainsi que le nom du fabricant, sur le dossier patient ». L'identification et la traçabilité des produits à base d'érythropoïétine administrés aux patients aideront à évaluer si les cas s'AEP et d'autres cas de réactions indésirables sont liés à un élément spécifique de qualité d'un produit spécifique à base d'érythropoïétine. Suite aux recommandations du PhVWP, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour tous les produits à base d'érythropoïétines (produits de référence et biosimilaires) a été mis à jour, avec l'inclusion de la mise en garde suivante : « Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), le nom commercial de l'ASE administré devra être clairement porté sur le dossier patient ».

Un autre exemple est l'introduction d'une mention semblable dans le RCP d'un produit de référence à base d'anticorps monoclonal (contenant la substance active rituximab), au moment de la publication de ce document consensuel d'information.

9. Le coût des médicaments biosimilaires est-il systématiquement plus bas que celui des médicaments de référence ?

S'il est vrai que les médicaments biosimilaires sont généralement mis sur le marché à un prix inférieur au produit de référence, les prix sont cependant déterminés par les contraintes du marché, par les autorités compétentes nationales et par la concurrence entre le fabricant du produit de référence et celui du médicament biosimilaire.

10. Depuis l'autorisation du premier médicament biosimilaire dans l'UE, a-t-on signalé des effets indésirables dus à des modifications des processus de fabrication, de transport ou de stockage ?

L'examen des ressources d'information réglementaire disponibles pour tous les médicaments biosimilaires approuvés jusqu'à ce jour montre qu'il n'y a pas eu de mises à jour des documents respectifs d'informations sur les produits liées à des questions d'innocuité suite à des signalements d'effets indésirables dus à des modifications des processus de fabrication, de manutention/transport ou de stockage.

L'Agence européenne du médicament (EMA) met à jour les informations sur les produits (le résumé des caractéristiques de produit et les notices patients) lorsqu'elle le juge nécessaire après analyse des signalements d'événements indésirables dus à l'utilisation de tout produit médical. Les mises à jour des informations sur le produit liées à des questions d'innocuité peuvent inclure des modifications aux informations concernant la prescription, des ajouts à la liste des effets secondaires observés et des ajouts aux précautions d'emploi et mises en garde. Les versions actuelles de ces documents d'informations sur les produits sont disponibles sur le site de l'EMA, de même que la liste des amendements aux informations sur le produit depuis la première autorisation de celui-ci.

11. Où puis-je trouver des informations précisant pour quelles indications approuvées des médicaments biosimilaires il y a eu des essais cliniques, et lesquelles ont été extrapolées ?

Si les prescripteurs souhaitent identifier quelles indications ont été extrapolées et celles pour lesquelles des essais cliniques comparatifs ont été effectués en comparaison avec le produit de référence, ils trouveront ces informations publiées sur le site Web de l'Agence européenne du médicament (EMA) : www.ema.europa.eu.

Vous trouverez les informations pertinentes sur la page du Rapport européen public d'évaluation (EPAR) pour chaque médicament autorisé. Si le nom du médicament biosimilaire **est connu, vous pouvez trouver ces informations sur la page d'accueil de l'EMA en allant à « Find Medicine » (Trouver médicament) puis à « Human medicines » (Médicaments humains)**. Comme alternative, les pages de l'EPAR concernant tous les médicaments biosimilaires autorisés par la procédure centralisée sont accessibles depuis la page d'accueil en allant à « **Special topics** » (Sujets spéciaux) puis à « **Biosimilar medicines** » (Médicaments biosimilaires).

Toutes les indications approuvées d'un médicament, qu'elles soient extrapolées ou pas, sont toujours approuvées sur base de preuves scientifiques. Si des doutes subsistent quant aux indications approuvées d'un médicament biosimilaire, les prescripteurs doivent savoir que l'objectif premier du développement d'un biosimilaire n'est pas de démontrer

l'innocuité et l'efficacité d'une substance active biologique déjà connue ; cela a déjà été fait pour le produit de référence. L'objectif premier d'un programme de développement d'un biosimilaire est de démontrer la « biosimilarité » (voir question 2 et le texte central).

12. Où puis-je trouver des informations sur les essais cliniques menés avec le médicament biosimilaire ?

Le site Web du Registre d'essais cliniques de l'UE contient des informations sur les essais cliniques dits « d'intervention » avec des médicaments. Les informations se trouvant sur le site Web du Registre d'essais cliniques de l'UE sont originellement fournies par la société ou l'organisation responsable de l'essai clinique.

Vous trouverez des informations sur l'évaluation des essais sur la page du Rapport européen public d'évaluation (EPAR) correspondant au médicament autorisé concerné. Si le nom du médicament biosimilaire est connu, vous pouvez trouver ces informations sur la page d'accueil de l'EMA en allant à « **Find Medicine** » (Trouver médicament) puis à « **Human medicines** » (Médicaments humains). Comme alternative, les pages de l'EPAR concernant tous les médicaments biosimilaires autorisés par la procédure centralisée sont accessibles depuis la page d'accueil en allant à « **Special topics** » (Sujets spéciaux) puis à « **Biosimilar medicines** » (Médicaments biosimilaires).

QUESTIONS ET RÉPONSES POUR LES PAYEURS

1. Pourquoi les produits médicaux biosimilaires sont-ils importants pour les payeurs ?

La disponibilité des médicaments biosimilaires stimule la concurrence, ce qui peut faire baisser les prix. Des prix plus bas peuvent faire faire des économies aux systèmes de santé et aux payeurs et faciliter l'accès des patients aux médicaments. Ces économies peuvent servir à financer des progrès futurs dans les soins de santé.

2. Si les médicaments biosimilaires sont moins chers que les produits de référence, faut-il croire qu'ils sont moins bons ?

Non. Pour obtenir leurs autorisations de mise sur le marché, les sociétés produisant des biosimilaires doivent se conformer aux mêmes normes de haut niveau que les sociétés produisant les produits de référence. Les médicaments biosimilaires ne peuvent être mis en vente que si le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché a prouvé que leur qualité, leur efficacité et leur innocuité sont similaires à celles des produits de référence.

3. De combien les médicaments biosimilaires sont-ils moins chers par rapport aux produits de référence ?

Les prix ne sont pas fixés au niveau européen. Ils varient d'un pays à l'autre, non seulement en valeur absolue mais aussi par rapport au prix des médicaments de référence. De plus, les fabricants des produits de référence peuvent réagir à la concurrence et les prix peuvent faire l'objet d'accords négociés localement. Même s'il est difficile de donner un chiffre exact, les médicaments biosimilaires contribuent potentiellement à des économies en général.

4. Médicament de référence ou médicament biosimilaire : qui décide de la marque qui sera délivrée ?

La délivrance n'est pas réglementée au niveau européen. Il revient à chaque État membre de définir qui décide : le médecin ou le pharmacien, et quelle est l'implication des patients dans le processus de prise de décision. « *L'EMA évalue les médicaments biosimilaires à des fins d'autorisation. Les évaluations de l'Agence n'incluent pas de recommandations quant à savoir si un biosimilaire et son médicament de référence sont interchangeables* ». ⁵¹

5. Le nom commercial du médicament biosimilaire a-t-il une importance ?

Le nom commercial du médicament n'a pas d'importance pour ce qui est de l'efficacité d'un médicament ou d'un médicament de référence.

La procédure d'autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble de la Communauté, garantit une efficacité et une innocuité similaires pour les médicaments biosimilaires dans les indications pour lesquelles médicament de référence et médicaments biosimilaires ont été homologués. Bien que la voie d'administration doive être la même pour les médicaments de référence que pour leurs médicaments

⁵¹ Voir la question : « Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably? » (Peut-on interchanger un biosimilaire et son médicament de référence ?) dans EMA/837805/2011-27/9/2012- Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)_September 2012

biosimilaires respectifs, des marques différentes peuvent avoir des dispositifs d'injection différents.

Cependant, le nom commercial et le numéro de lot sont importants pour l'identification des médicaments à des fins administratives et de pharmacovigilance.

Médecins, hôpitaux et centres de santé ont des années d'expérience dans le traitement de patients avec différentes marques de médicaments biologiques pour les mêmes indications. Comme tous les produits ont reçu une autorisation de mise sur le marché⁵² européenne, des éléments supplémentaires peuvent être pris en considération au moment de choisir (par exemple le prix, la facilité d'utilisation, les facteurs liés au patient, etc.).

6. Où puis-je trouver plus d'informations sur les médicaments biosimilaires ?

Les professionnels de santé (notamment les médecins et les pharmaciens) répondront à toutes les questions des patients sur leur traitement, y compris les raisons du choix du produit. Sur Internet, la source d'informations faisant autorité est l'Agence européenne du médicament. Les autorités nationales compétentes ont aussi des sites Web et peuvent avoir une page dédiée aux médicaments biosimilaires expliquant quels médicaments sont pris en charge et quels règlements s'appliquent.

⁵² Ce document consensuel d'information n'est axé que sur les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, qui sont obtenus par biotechnologie et qui, depuis 1995, doivent être évalués selon la procédure centralisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et faire l'objet, en cas d'avis scientifique positif de la part du comité scientifique, d'une procédure de validation officielle de la Commission européenne pour leur mise sur le marché.

Glossaire

Anticorps : Les anticorps (également appelés immunoglobulines, abréviation Ig) sont de grandes protéines qui se trouvent dans le sang et autres fluides corporels. Les anticorps sont utilisés par le système immunitaire pour identifier et neutraliser des corps étrangers comme les bactéries ou les virus.

Autorisation de mise sur le marché : Autorisation accordée par une autorité réglementaire à une société pour commercialiser un produit médical suivant les indications décrites dans les informations sur le produit, après présentation par la société de la documentation et des données exigées conformément au cadre réglementaire et légal.

Biotechnologie : Toute technologie utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou des dérivés de ceux-ci pour créer ou modifier des produits ou des processus dans un but spécifique. Un exemple en est la reproduction d'hormones humaines, comme l'insuline.

Brevet : Un brevet est un ensemble de droits exclusifs accordés par un État (un gouvernement national) à un inventeur ou à son cessionnaire, pendant un temps limité, en échange de la divulgation publique de son invention. En général cependant, une demande de brevet doit comprendre une ou deux déclarations définissant l'invention qui doit être nouvelle, non évidente, et utile ou industriellement applicable.

DCI : Dénomination Commune Internationale identifiant les substances pharmaceutiques ou les ingrédients pharmaceutiques actifs. Chaque DCI est unique. Elle est mondialement reconnue, et appartient au domaine public. Le nom « non propriétaire » est également appelé « nom générique ». (Source : Document d'orientation de l'OMS sur la DCI, www.who.int)

Effet secondaire/réaction indésirable : Tout événement non souhaité ou défavorable survenant après l'administration d'un médicament donné. L'OMS définit ainsi un événement indésirable : « Un dommage lié à la gestion médicale, différent d'une complication de la maladie. La gestion médicale couvre tous les aspects des soins, y compris le diagnostic et le traitement, l'absence de ceux-ci, et les systèmes et matériels utilisés pour administrer les soins. Les événements indésirables peuvent être évitables ou inévitables. »

Événement indésirable, effet secondaire : Tout événement non souhaité ou défavorable survenant après l'administration d'un médicament donné. L'OMS définit ainsi un événement indésirable : « Un dommage lié à la gestion médicale, différent d'une complication de la maladie. La gestion médicale couvre tous les aspects des soins, y compris le diagnostic et le traitement, l'échec du diagnostic ou du traitement, et les systèmes et matériels utilisés pour administrer les soins. Les événements indésirables peuvent être évitables ou inévitables. »

Extrapolation des indications : La décision d'étendre les données d'efficacité et d'innocuité d'une indication (affection, trouble ou maladie) pour laquelle le biosimilaire a été cliniquement testé à d'autres affections pour lesquelles le produit de marque est approuvé s'appelle « extrapolation ».

Glycosylation : Le type et la longueur de tout groupe glucidique lié à une molécule donnée, par exemple une protéine.

Immunogénicité : Potentiel ou capacité d'une substance ou antigène à provoquer une réaction/réponse immunitaire (voir ci-dessous).

Indication : Une affection, des troubles ou une maladie.

Interchangeabilité : Pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur.

Lignée cellulaire [y compris les lignées de cellules souches] : Un système vivant bien établi de cellules cultivées (en laboratoire) qui continuent à se développer et à produire de nouvelles cellules indéfiniment, tant qu'elles sont nourries et qu'elles disposent d'un espace suffisant.

Maladie auto-immune : Maladie due au fait que l'organisme développe une réponse immunitaire inadéquate contre ses propres substances ou tissus. Ainsi, le système immunitaire ne reconnaît plus comme « propres » un ou plusieurs constituants normaux de l'organisme et crée des auto-anticorps qui attaquent ses propres cellules, tissus et/ou organes. Des inflammations et des dommages aux tissus sont les symptômes habituels des maladies auto-immunes.

Médicament biosimilaire : Un médicament biologique mis au point de manière à ce qu'il soit similaire à un médicament biologique existant (le « médicament de référence »). Les médicaments biosimilaires ne peuvent être commercialisés qu'après l'expiration du brevet du médicament de référence.

Médicament générique : Un médicament mis au point de manière à être identique à un médicament déjà autorisé (le « médicament de référence ») Selon la directive 2001/83/CE un « produit médical générique » est un produit ayant la même composition qualitative et quantitative quant aux substances actives, et la même forme pharmaceutique, que le produit médical de référence, et dont la bioéquivalence par rapport au médicament de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité adéquates. Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'après que le médicament de référence a perdu son exclusivité sur le marché. (Pour plus de détails, consultez les Questions et Réponses de l'EMA sur les produits médicaux génériques).

Médicaments biologiques ou médicaments obtenus par biotechnologie : Médicament ou vaccin composé de, ou produit par, des organismes vivants. Souvent, l'ADN recombinant (une forme d'ADN qui n'existe pas naturellement et qui combine des séquences d'ADN qui n'existeraient normalement pas ensemble, afin de mettre en œuvre de nouvelles fonctions) est à la base des produits obtenus par biotechnologie. On peut citer comme exemples les protéines thérapeutiques comme les anticorps, les insulines ou les interleukines ; mais aussi les vaccins, l'acide nucléique et les tissus ou les cellules. Ce document ne traite que des médicaments obtenus par biotechnologie et qui, depuis 1995, doivent être évalués selon la procédure centralisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et faire l'objet, en cas d'avis scientifique positif de la part du comité scientifique, d'une procédure de résolution officielle de la Commission européenne pour leur mise sur le marché.

Moléculaire : Relatif à une molécule

Molécule : La plus petite particule d'une substance ayant toutes les caractéristiques physiques et chimiques de cette substance. Les molécules sont composées d'un ou plusieurs atomes unis par de fortes liaisons chimiques. Si elles contiennent plus d'un atome, les atomes peuvent être pareils (une molécule d'oxygène se compose de deux atomes d'oxygène) ou différents (une molécule d'eau possède deux atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène). Les molécules biologiques, comme celles des protéines, peuvent comporter plusieurs milliers d'atomes.

Pharmacovigilance : Procédures de contrôle scientifique et d'innocuité auxquelles les médicaments doivent se soumettre avant, pendant et après leur autorisation par les autorités réglementaires afin de détecter, d'évaluer et de comprendre le rapport

bénéfices/risques d'un médicament. Les activités de pharmacovigilance recouvrent la gestion de l'innocuité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Plan de gestion des risques : Description détaillée du système de gestion des risques (voir ci-dessous) mis en œuvre par le fabricant pour un médicament donné.

Produit ou médicament de référence : Produit médical s'étant vu accorder une autorisation de mise sur le marché par un État membre ou par la Commission européenne sur la base des données présentées concernant la qualité et des données pré-cliniques et cliniques auxquelles se réfère la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un produit générique ou biosimilaire.

Protéine : Composés organiques de grande taille formés d'acides aminés disposés en chaîne. Les protéines sont des parties essentielles des organismes et participent à virtuellement tous les processus intracellulaires. Par exemple, l'érythropoïétine est une protéine.

Réaction/réponse immunitaire : Mécanisme de défense de l'organisme qui mène à la production d'anticorps par l'organisme en réponse à une substance envahissante (un antigène), par exemple un virus ou des substances reconnues comme étrangères et probablement nuisibles.

Substance active : Ingrédient ou molécule actifs présents dans un médicament spécifique et qui donnent à ce médicament les propriétés permettant de traiter ou de prévenir une ou plusieurs maladies spécifiques.

Substitution : Pratique consistant à délivrer un médicament à la place d'un autre équivalent et interchangeable, au niveau de la pharmacie, sans consulter le prescripteur.

« **Switch** » : Décision du médecin traitant d'échanger/de « switcher » un médicament contre un autre médicament avec le même objectif thérapeutique pour des patients en cours de traitement.

Système de gestion des risques : Ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance conçues pour identifier, caractériser, prévenir ou réduire au minimum les risques relatifs à un médicament, y compris l'évaluation du profil bénéfices/risques d'un médicament donné.

Système immunitaire : L'ensemble des mécanismes (ou de substances et de processus biologiques) de l'organisme qui protègent des maladies en identifiant et éliminant les organismes pathogènes (par exemple les virus et les bactéries) et les cellules tumorales.

Thérapie cellulaire : Perfusion ou greffe de cellules entières à un patient pour traiter une maladie héréditaire ou acquise. (American Society of Gene and Cell Therapy)

Thérapie génique : La thérapie génique est une technique expérimentale de traitement de maladies par modification du patrimoine génétique du patient. Le plus souvent, la thérapie génique fonctionne par introduction d'une copie saine d'un gène défectueux dans des cellules du patient. (Glossaire vocal de termes de génétique de l'Institut national de recherche sur le génome humain)

Vaccin : Préparation biologique utilisée pour immuniser ou améliorer l'immunité contre une maladie en particulier. Outre les vaccins prophylactiques, il existe aussi des vaccins thérapeutiques.

Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires

Processus sur la responsabilité d'entreprise dans le domaine des produits pharmaceutiques

Accès aux médicaments en Europe

Un document consensuel d'information