



**HAL**  
open science

## Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ?

Déborah Pinheiro

### ► To cite this version:

Déborah Pinheiro. Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ?. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01732339

**HAL Id: hal-01732339**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732339v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires :  
un équivalent du biomédicament de référence  
ou un générique biologique ?**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 Avril 2012

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Déborah PINHEIRO**  
née le 29 janvier 1986 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président :	Mme. Béatrice FAIVRE,	MCU-HDR, Pharmacien, UL
Juges :	Mme. Emmanuelle BOSCHETTI, M. David ATTIVI, Mme. Nicole DUVAL-EHRENFELD,	Pharmacien PH, CHU Brabois Pharmacien PH, CHR Neufchâteau Pharmacien d'officine.

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2011-2012**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique  
Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

<b>ENSEIGNANTS</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♀	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ♀	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES</b>		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAÏ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☞	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☞	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☞ En attente de nomination

\*Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D'**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

Madame **Beatrice FAIVRE**

Maître de Conférences

Hématologie

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous la remercions pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail. Nous admirons la grande justesse et la pertinence de vos corrections, ainsi que la rigueur dont vous faites preuve. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et sincère considération.

## A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur **David ATTIVI**

Pharmacien et Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de NEUFCHATEAU

Vous nous avez fait l'honneur de participer à ce travail. Nous vous remercions pour toute l'attention que vous nous avez portée, pour vos précieux conseils, votre encouragement et votre grande disponibilité. Qu'il trouve, en ce travail, les marques de notre reconnaissance et de notre respect.

Madame **Emmanuelle BOSCHETTI**

Pharmacien et Praticien hospitalier au Centre Hospitalo-universitaire de BRABOIS

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury de thèse. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond respect.

Madame **Nicole DUVAL-EHRENFELD**

Pharmacien d'officine

Vous nous avez fait un grand honneur de bien vouloir prendre part au jury. Nous admirons la passion dont vous êtes animée pour l'officine. Nous vous remercions de nous avoir accompagné tout au long de nos études.

## **A MA FAMILLE**

Je présente ma plus grande reconnaissance et mes remerciements sincères à toute ma famille pour m'avoir soutenue tout au long de mes études, malgré mes absences, que ce travail soit le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

Tout particulièrement, je remercie mes parents pour leur amour, leur patience et leur soutien durant mes études. Je vous remercie de m'avoir encouragée dans cette voie professionnelle et de m'avoir appris l'amour du travail.

A ma sœur Karine, son époux Philippe et mon neveu Allan, qui malgré la distance sont toujours présents dans les bons comme dans les mauvais moments.

A ma grand-mère pour sa tendresse et son affection.

Ceux qui ne sont plus, pour les précieux instants partagés et les merveilleux souvenirs qu'ils me laissent.

## **A LA PHARMACIE BRUELLE**

Pour m'avoir tant appris durant mes années d'études, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir laissé faire des photos. Merci à l'équipe et M. BRUELLE pour les bons moments.

## **A LA PHARMACIE EHRENFELD**

A Madame EHRENFELD, pour me donner envie jour après jour de faire ce métier et pour m'avoir si bien encadrée durant mes différents stages de professionnalisation.

A mes collègues de travail, pour m'avoir accueillie si gentiment.

## A MES AMIS

A Bruno, je présente tout mon amour et mes remerciements les plus sincères pour son aide précieuse. Merci de m'avoir soutenue durant ces quatre années, de m'avoir remotivée lorsque le moral était au plus bas, d'avoir partagé mes joies et surtout merci d'être mon confident jours après jours. Pardon pour mon caractère difficile et mes sautes d'humeur, merci de partager et d'enrichir mon quotidien. Pardon pour les nombreuses demandes de photocopies, de photos et de documents et merci de m'avoir expliqué la mise en page Word !

A Mme et M GENY DE SARS, à Bertrand, Emmanuelle et Constant, merci pour votre soutien, votre accueil, votre gentillesse, vos petites attentions et la découverte de votre passion : la chasse!

A Thomas, merci de tout ce que tu as fait pour moi durant les études, de m'avoir supportée à la pharmacie Bruelle et à l'AAEPN, pour nos révisions difficiles, pour les merveilleux PVF, les vacances que tu nous as offertes et tous ces (nombreux) souvenirs de soirée.

A Lorraine, ma plus fidèle confidente, merci de ton soutien, de ne pas m'avoir jugée dans les périodes difficiles et pour tous nos merveilleux moments.

A David pour ta précieuse amitié que j'espère encore bien longue.

Merci à mes fidèles compagnons de l'AAEPN et de l'ANAGP : Benjamin, Anne-Laure, Romuald, François, Max, Xavière, Anastasia, Marion... pour les bons moments festifs et votre belle amitié!!!

Merci à Marion pour ton amitié sincère... et d'avoir sauvé notre crémaillère !!!!

Merci aux vieux : Simon, Caroline, Charles, Sébastien, Barbara, Guillaume, JB, Thomas, Claire, Sophie et Amélie pour m'avoir fait prendre conscience qu'il vaut mieux passer sa thèse rapidement et pour tous les bons moments!!! Et merci Amélie pour ton investissement personnel.

Merci à Antoine de m'avoir accueillie et nourrie pendant plus d'un an dans votre colocation, merci pour les apéros et pour tes bons conseils !!!!!

A Virginie pour ses franches rigolades en cours, pour être mon anti-stress d'examens et ma sauveuse de fiches de révision. Tu es une amie formidable, merci pour tous ces moments passés et ceux à venir.

Merci à Delphine de m'avoir motivée en P1.

Merci à Jehanne et Hélène de m'avoir supportée comme binôme.

Merci à Maxime et Caroline, pour m'avoir aidée à trouver des publications à l'hôpital sur les biosimilaires et de m'avoir régulièrement apporté un œil nouveau sur le sujet, merci à Caroline pour les traductions!!!

Merci à tous ceux qui sont présents aujourd'hui et pardon à ceux que j'oublie.

## **TABLE DES MATIERES**

<b>1. Caractérisation d'un biomédicament par rapport à un médicament.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1. Le médicament.....</b>	<b>20</b>
<b>1.2. Le biomédicament ou médicament biologique .....</b>	<b>21</b>
1.2.1. Définition .....	21
1.2.2. Intérêt des Biomédicaments : une thérapie ciblée.....	22
1.2.3. Particularités de production : par biotechnologie .....	25
<b>1.3. Mode de production des biomédicaments.....</b>	<b>25</b>
1.3.1. Préparation des médicaments allopathiques chimiques.....	25
1.3.1.1. La conception du médicament chimique .....	26
1.3.1.2. La production à grande échelle du médicament chimique .....	27
1.3.2. Préparation des médicaments homéopathiques.....	27
1.3.3. La préparation des médicaments biologiques.....	29
1.3.3.1. Les protéines recombinantes .....	30
1.3.3.1.1. La technique de l'ADN recombinant .....	31
1.3.3.1.1.1. Choix du gène d'intérêt et constitution de l'ADN recombinant .....	32
1.3.3.1.1.2. Choix d'une cellule hôte .....	32
1.3.3.1.1.3. Production de la protéine recombinante et bioréacteur .....	33
1.3.3.1.1.3.1. Les cultures cellulaires.....	33
1.3.3.1.1.3.2. Bioréacteurs : une production à grande échelle .....	34
1.3.3.1.2. Purification de la protéine synthétisée .....	35
1.3.3.1.3. Analyse de la protéine recombinante .....	35
1.3.3.1.4. Formulation du médicament .....	36
1.3.3.1.5. Conditionnement pharmaceutique et contrôles .....	36
1.3.3.2. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques .....	37
1.3.3.3. Extraction et purification de molécules biologiques naturelles .....	38
1.3.4. Complexité des médicaments biologiques .....	40
1.3.5. L'immunogénicité des médicaments biologiques.....	41
1.3.5.1. Les principaux facteurs immunogènes .....	42
1.3.5.2. Exemple : l'immunogénicité de l'EPO recombinante .....	43
1.3.5.3. Exemple : l'immunogénicité d'anticorps monoclonaux thérapeutiques.....	43
1.3.5.4. Exemple : l'immunogénicité des héparines.....	43
<b>1.4. Les Biomédicaments reconnus comme spécialité de référence.....</b>	<b>44</b>
<b>2. Le cahier des charges du biosimilaire.....</b>	<b>45</b>
<b>2.1. Définition du biosimilaire.....</b>	<b>45</b>
2.1.1. Le code de santé publique .....	45
2.1.2. La variabilité de la substance active .....	46
2.1.3. Les brevets de protection et de fabrication des biomédicaments et des biosimilaires .....	46
2.1.3.1. Le brevet de protection .....	47
2.1.3.2. Le brevet de fabrication .....	47
2.1.4. Les variations du procédé de fabrication.....	48
<b>2.2. Conditions légales de développement d'un biomédicament et d'un biosimilaire .....</b>	<b>49</b>

2.2.1.	Les autorités de la santé .....	49
2.2.1.1.	L'AFSSAPS .....	49
2.2.1.2.	L'EMA.....	50
2.2.2.	La constitution d'un dossier de demande d'AMM pour un biomédicament.....	51
2.2.2.1.	La demande AMM par procédure centralisée.....	51
2.2.2.2.	Les recommandations réglementaires .....	52
2.2.2.2.1.	Les études précliniques.....	53
2.2.2.2.1.1.	Etudes toxicologiques.....	53
2.2.2.2.1.2.	Etudes pharmacodynamiques .....	53
2.2.2.2.2.	Etudes cliniques .....	54
2.2.3.	Une législation « floue » jusqu'à 2006.....	55
2.2.3.1.	Les principales lignes directrices de l'EMA ou guidelines.....	55
2.2.3.2.	Les principales remarques des guidelines pour les biosimilaires .....	57
2.2.3.3.	Les annexes des guidelines pour les biosimilaires.....	57
2.2.3.4.	Exemple de recommandations en onco-hématologie pour le G-CSF.....	58
2.2.4.	La traçabilité et le suivi post-AMM des biomédicaments et des biosimilaires .....	59
2.2.4.1.	La pharmacovigilance d'un biomédicament.....	60
2.2.4.1.1.	Définitions du code de santé publique .....	60
2.2.4.1.2.	Mesure d'un effet indésirable.....	61
2.2.4.1.3.	L'exercice de la pharmacovigilance.....	62
2.2.4.2.	Le plan de gestion des risques (PGR).....	64
<b>2.3.</b>	<b>La réglementation mondiale pour le développement des biosimilaires .....</b>	<b>66</b>
2.3.1.	Aux Etats Unis (USA) .....	66
2.3.1.1.	FDA (Food and Drug Administration) .....	67
2.3.1.1.1.	La Federal Food Drugs and Cosmetic Act (FDCA).....	67
2.3.1.1.2.	Le Public Health Service Act (PHSA) .....	68
2.3.1.1.3.	Le Biologics Price Competition and Innovation Act .....	68
2.3.1.2.	Les perspectives d'évolution du marché des biosimilaires aux USA .....	69
2.3.2.	Dans le reste du monde.....	69
2.3.2.1.	Asie: exemple du Japon, de la Chine et de l'Inde .....	69
2.3.2.2.	Les pays industrialisés : exemple de l'Australie et du Canada .....	71
<b>3.</b>	<b>Les enjeux économiques des biosimilaires.....</b>	<b>72</b>
<b>3.1.</b>	<b>Coût de fabrication .....</b>	<b>72</b>
3.1.1.	Rentabilité pour les laboratoires pharmaceutiques .....	73
3.1.1.1.	Le profil type des laboratoires pharmaceutiques.....	73
3.1.1.2.	Les principaux atouts de vente.....	74
3.1.2.	Les nouveaux axes thérapeutiques.....	75
<b>3.2.</b>	<b>Barrière à l'entrée sur le marché des biosimilaires.....</b>	<b>77</b>
3.2.1.	Freins des laboratoires producteurs des produits princeps .....	77
3.2.2.	Une DCI parfois différente .....	78
3.2.3.	Les limites du droit à la substitution.....	78
3.2.3.1.	Les molécules princeps et les génériques .....	78
3.2.3.2.	Les Biomédicaments et les biosimilaires .....	79
3.2.3.3.	L'interchangeabilité : une solution à envisager pour les biosimilaires.....	80
<b>3.3.</b>	<b>Coût pour les organismes payeurs.....</b>	<b>81</b>
3.3.1.	Evolution des dépenses de santé.....	81
3.3.2.	L'hôpital : atout pour le biomédicament et le biosimilaire .....	82

3.3.2.1.	Le contexte actuel .....	82
3.3.2.2.	Compétition au sein du marché hospitalier .....	83
3.3.3.	Coût pour la sécurité sociale.....	83
<b>4.</b>	<b>Les biomédicaments et les biosimilaires dans la pratique officinale.....</b>	<b>85</b>
<b>4.1.</b>	<b>Les médicaments biosimilaires en Europe .....</b>	<b>85</b>
<b>4.2.</b>	<b>Cas de l'époétine .....</b>	<b>87</b>
4.2.1.	Erythropoïèse.....	89
4.2.1.1.	Physiologie de l'érythropoïèse .....	89
4.2.1.2.	Un facteur de croissance spécifique : l'érythropoïétine.....	90
4.2.1.2.1.	Structure moléculaire de l'EPO .....	91
4.2.1.2.2.	Mécanisme d'action de l'EPO .....	91
4.2.1.2.3.	Régulation de la synthèse l'EPO.....	92
4.2.2.	L'EPO recombinante .....	93
4.2.2.1.	EPREX® (époétine alpha) .....	93
4.2.2.2.	RETACRIT® (époétine zêta) et BINOCRIT® (époétine alpha).....	94
4.2.3.	Forme pharmaceutique .....	95
4.2.4.	Les indications et le schéma thérapeutique des EPO recombinantes.....	96
4.2.4.1.	Définition de l'anémie .....	96
4.2.4.2.	Les indications thérapeutiques d'EPREX® .....	98
4.2.4.3.	Le schéma thérapeutique.....	100
4.2.5.	Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation d'EPREX® et de ses biosimilaires.....	102
4.2.6.	Les contre-indications des EPO.....	104
<b>4.3.</b>	<b>Cas de la somatotropine .....</b>	<b>105</b>
4.3.1.	Physiologie .....	105
4.3.1.1.	Régulation .....	105
4.3.1.2.	Mode action .....	106
4.3.2.	La spécialité de référence : GENOTONORM® .....	106
4.3.3.	Les indications et les schémas posologiques de somatotropine .....	108
4.3.4.	Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation du biomédicament et du biosimilaire.....	110
4.3.5.	Les contre-indications rencontrées .....	110
4.3.6.	Alerte AFSSAPS de décembre 2010 .....	111
<b>4.4.</b>	<b>Cas du facteur de croissance : G-CSF.....</b>	<b>112</b>
4.4.1.	La granulopoïèse.....	114
4.4.1.1.	Physiologie.....	114
4.4.1.2.	Un facteur de croissance spécifique : G-CSF .....	116
4.4.1.2.1.	Mécanisme action du G-CSF .....	116
4.4.1.2.2.	Régulation de la synthèse du G-CSF.....	116
4.4.2.	Les spécialités commercialisées.....	117
4.4.3.	Les indications et le schéma posologique de Filgrastim .....	118
4.4.3.1.	La prise en charge de la neutropénie chimio-induite.....	118
4.4.3.1.1.	Définition.....	118
4.4.3.1.2.	Facteurs de risques .....	119
4.4.3.2.	La posologie du Filgrastim .....	119
4.4.4.	Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des G-CSF .....	121
4.4.5.	Les contre-indications du biomédicament et de ses biosimilaires .....	122
4.4.6.	Précautions particulières d'emploi du Filgrastim .....	123

<b>4.5. Les biosimilaires à l'officine : délivrance et rôle du pharmacien .....</b>	<b>124</b>
4.5.1. Les conditions de délivrance.....	124
4.5.1.1. La prescription.....	125
4.5.1.1.1. Généralités sur la rédaction d'une ordonnance.....	125
4.5.1.1.2. Caractéristiques pour chaque médicament .....	125
4.5.1.2. Respect de la chaîne du froid .....	127
4.5.1.3. La traçabilité des biosimilaires et des biomédicaments.....	129
4.5.2. Les conseils du pharmacien .....	130
4.5.2.1. Conseils liés à la délivrance .....	130
4.5.2.1.1. Communs aux produits injectables.....	131
4.5.2.1.2. Informations spécifiques sur les biomédicaments.....	131
4.5.2.2. Mode opératoire d'utilisation des produits injectables.....	132
4.5.2.2.1. Pour les EPO et les G-CSF .....	132
4.5.2.2.2. Dans le cas de l'hormone de croissance .....	133

Liste des figures :
---------------------

Figure 1: Evolution estimée du marché des biomédicaments en 2005.....	21
Figure 2: Les différents domaines thérapeutiques des biomédicaments.....	23
Figure 3: Les étapes de fabrication d'un médicament.....	26
Figure 4: Propriété du principe actif à connaître pour sa fabrication.....	26
Figure 5: Place du développement des médicaments recombinants dans l'arsenal thérapeutique....	29
Figure 6: Sélection du gène d'intérêt, constitution de l'ADN recombinant et administration à une cellule hôte.....	33
Figure 7: Les quatre niveaux d'organisation pour une protéine.....	36
Figure 8: Production de protéines recombinantes: Source de variation entre les fabricants.....	37
Figure 9: Cellule d'Escherichia Coli 6h après l'induction de la chaîne lourde de l'Anticorps MAK33. ...	38
Figure 10: Comparaison de la structure moléculaire entre un biomédicament et un médicament chimique.....	40
Figure 11: Organisation administrative de l'EMA.....	50
Figure 12: Structure hiérarchique des guidelines de l'EMA.....	59
Figure 13: Fiche de déclaration d'effets indésirables.....	63
Figure 14: La réglementation des biosimilaires dans le monde.....	66
Figure 15: Durée et cout de développement d'un biosimilaire par rapport au générique.....	73
Figure 16: Estimation des dépenses mondiales des produits biologiques en 2015.....	76
Figure 17: Erythropoïèse.....	90
Figure 18: Représentation spatiale de l'érythropoïétine humaine.....	91
Figure 19: Régulation endocrine de l'érythropoïèse.....	92
Figure 20: Structure chimique de l'époétine alpha.....	93
Figure 21: Packaging des biosimilaires de l'EPO.....	94
Figure 22: Dispositif de sécurité du médicament EPREX.....	96
Figure 23: Structure spatiale de la somatropine.....	107
Figure 24: Les deux spécialités somatropine commercialisées.....	107
Figure 25: La granulopoïèse.....	115
Figure 26: Représentation spatiale de la molécule de Filgrastim et les packagings des biosimilaires.....	117
Figure 27: Ordonnance d'exception et ordonnance hospitalière ALD (Affection de Longue Durée). 127	127

Liste des tableaux :
----------------------

Tableau 1: Principales classes thérapeutiques de biomédicaments commercialisés en France en 2012. (Liste non exhaustive) .....	24
Tableau 2: Les biosimilaires autorisés en France en 2012. ....	86
Tableau 3: Les EPO biosimilaires. ....	88
Tableau 4: Les indications des EPO. ....	98
Tableau 5: Le schéma posologique des EPO. ....	101
Tableau 6: Les effets indésirables des EPO. ....	103
Tableau 7: Les différentes hormones de croissance sur le marché européen.....	109
Tableau 8: Le schéma posologique des hormones de croissance.....	109
Tableau 9: Les effets indésirables des hormones de croissance.....	110
Tableau 10: Les différents G-CSF sur le marché français. ....	113
Tableau 11: Les effets indésirables des G-CSF. ....	122
Tableau 12: Comparaison de dispensation des biosimilaires. ....	126

Liste des abréviations :
--------------------------

Accord ADPIC: Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle.

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité SANitaires des Produits de Santé.

ASMR: Amélioration du service Médical Rendu.

ASE: Agent Stimulant l'Erythropoïèse.

BFU: Burst Forming Unit.

BLA: Biologic License Application.

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research.

CDER: Center for Drug Evaluation and Research.

CFU : Colony Forming Unit.

CFU-GEMM : Colony Forming Unit –Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire.

CHMP: Committee for Medical Products of Human use.

COMEDIMS: COMmission des MEDicaments et des DISpositifs Médicaux Stériles.

CPP: Certificat Complémentaire de Protection.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EI : effet indésirable.

EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments. (European Medicines Agency)

FDCA: Federal Food Drugs and Cosmetic Act.

GERES: Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux.

GH: Growth Hormone= hormone de croissance.

GHS: Groupe Homogène de Séjour.

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor.

GM-CSF: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor.

HBPM: Héparines de Bas Poids Moléculaire.

hGH: Human Growth Hormone.

IGF: Insulin like growth factor.

INPI : Institut National de la propriété Intellectuelle.

IV: Intraveineuse.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PIB: Produit Intérieur Brut.

PHSA: Public Health Service Act.

PGR: Plan de Gestion des Risques.

PN: Polynucléaires Neutrophiles.

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit.

SC : Sous Cutané.

SCF : Stem Cell Factor.

TIH : Thrombopénies Induite par l'Héparine.

## **INTRODUCTION :**

La difficulté à traiter certaines maladies, en cancérologie et hématologie essentiellement, appelle à chercher de nouveaux traitements. Pour ces pathologies, les médicaments biologiques ont offert des Améliorations du Service Médical Rendu souvent majeures. Ce travail met en avant la différence entre les médicaments produits par génie génétique, que l'on nomme biomédicaments ou biosimilaires et les médicaments obtenus par synthèse chimique, que l'on nomme princeps ou génériques, afin de comprendre que les biosimilaires ne sont pas des génériques.

Etant donné que les brevets de nombreux médicaments et biomédicaments sont tombés ces dernières années dans le domaine public il a été permis à l'Europe l'enregistrement et la commercialisation de médicaments « copies » appelés génériques pour ceux issus de la synthèse chimique et de médicaments biosimilaires pour les biomédicaments.

Comparativement aux génériques et aux médicaments, le biomédicament et le biosimilaire doivent satisfaire à des conditions supplémentaires, tant au niveau de la clinique que de la législation avant leur mise sur le marché.

Dans ce travail nous souhaitons définir le biosimilaire, en le comparant d'une part au médicament biologique ou biomédicament et d'autre part au générique, en soulignant leurs différences. Nous mettrons également en avant leurs intérêts thérapeutiques et les enjeux économiques auxquels ils doivent faire face.

Dans une première partie nous allons caractériser le biomédicament par rapport au médicament, ensuite nous présenterons rapidement leur fabrication respective. Nous établirons ensuite le cahier des charges du biosimilaire, pour enfin évoquer les enjeux économiques de ces médicaments et les améliorations qui en découlent. Pour terminer nous nous intéresserons aux règles de délivrance officinale des biomédicaments et des biosimilaires sortis depuis peu de la réserve hospitalière.

# 1. Caractérisation d'un biomédicament par rapport à un médicament

Le biomédicament répond à la définition du médicament mais il possède cependant quelques particularités supplémentaires comme son immunogénicité. Cela peut induire des différences au niveau du produit final (d'activité ou de stabilité).

Nous allons, dans un premier temps, distinguer à l'aide du Code de la Santé Publique et des exemples, un médicament chimique d'un médicament biologique.

## 1.1. Le médicament

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* »

(<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Pour illustrer cette définition on peut donner l'exemple de l'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom Aspirine et utilisé pour ses propriétés antipyrétiques, analgésiques, antiagrégantes plaquettaires et, à forte dose, anti-inflammatoires.

## 1.2. Le biomédicament ou médicament biologique

Le biomédicament se définit à travers trois grands critères: la source biologique de la molécule active, les biotechnologies qui définissent son procédé d'obtention et son immunogénicité. La substance biologique obtenue est un mélange d'isoformes complexes qui peuvent induire des réponses différentes (positives ou négatives) chez l'individu.

### 1.2.1. Définition

Selon l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique, un médicament biologique se définit comme « *tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique (animale) ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* »

(<http://www.legifrance.gouv.fr>).

C'est en 1984, que le premier médicament biologique, une insuline recombinante, arrive sur le marché français. Depuis cette date, les biomédicaments représentent une part sans cesse croissante des nouvelles voies thérapeutiques, le marché des biomédicaments suit une évolution exponentielle (Cf. figure1).

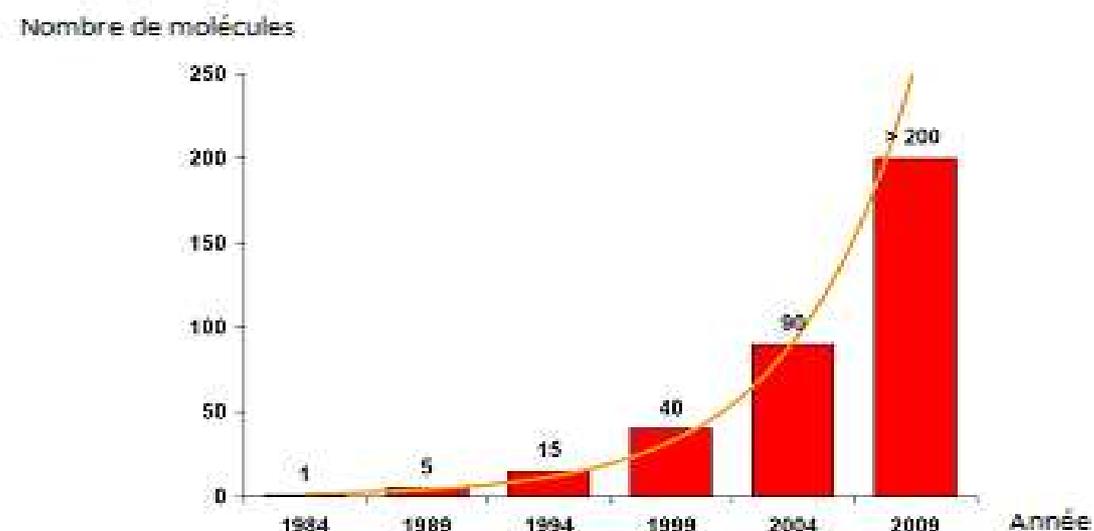


Figure 1: Evolution estimée du marché des biomédicaments en 2005.

(Source : [www.leem.org](http://www.leem.org), 2005)

Ceci est dû au fait que les vaccins font également partie des biomédicaments puisqu'ils sont des composés d'extraits antigéniques constitués de la totalité d'une bactérie, d'un virus ou d'une partie de ceux-ci, ou encore d'une seule de leurs protéines. Certains de ces antigènes peuvent à présent être produits par génie génétique avant d'être purifiés.

### **1.2.2. Intérêt des Biomédicaments : une thérapie ciblée**

Les biomédicaments apportent de plus en plus de solutions dans des pathologies souvent mal connues (maladies orphelines) ou des domaines limités en terme de traitements. Parmi ceux-ci on trouve différents domaines, comme la cancérologie et l'hématologie, l'endocrinologie, l'infectiologie, les troubles métaboliques (diabète), etc. (Cf. figure 2). On note une plus grande utilisation en cancérologie, en hématologie et en endocrinologie ce qui explique que les biosimilaires, en France, ne concernent que ces domaines.

De plus certains des biomédicaments ont obtenu une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) majeure alors que d'autres ont obtenu de nouvelles indications thérapeutiques comparées aux autres spécialités. En moyenne un tiers des extensions d'indication des biomédicaments ont été approuvées dans les 3 ans après la première indication et un autre tiers après 7 ans (Prugnaud J-L., 2011).

Source : Leem.

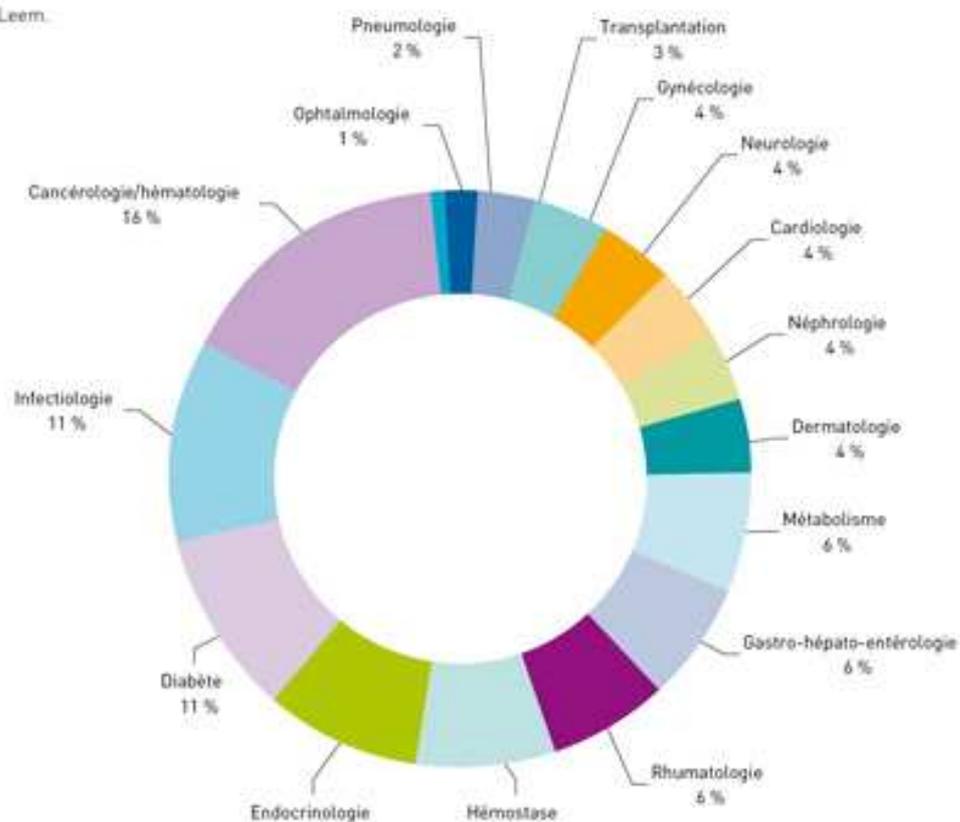


Figure 2: Les différents domaines thérapeutiques des biomédicaments.

(Source LEEM)

Le tableau 1 regroupe une liste non exhaustive des principales classes thérapeutiques portées par des médicaments biologiques possédant une AMM sur le marché français en 2012 :

Classe thérapeutique		Biomédicaments commercialisés en France	Molécule biologique	Les cibles pharmacologiques
Erythropoïétines		ARANESP® NEORECORMON® EPREX®	Darbepoétine Epoétine β Epoétine α	récepteurs EPO
Hormone de croissance		UMATROPE® NORDITROPINE® GENOTONORM®	Somatropine Somatropine Somatropine	Récepteurs Cellulaires spécifiques
G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)		NEUPOGEN® NEULASTA® GRANOCYTE® 13 et 34	Filgrastim Pegfilgrastim Lénograstim	récepteurs G-CSF
Cytokines		REMICADE® HUMIRA® ENBREL®	Infliximab Adalimumab Etanercept	Anti TNF Anti TNF Anti TNF
Facteur de coagulation		NOVOSEVEN® RECOMBINATE® REFACTO®	Facteur VII activé Facteur VIII Facteur VIII	Facteur tissulaire Von Willebrand Von Willebrand
Insuline recombinante		LANTUS® UMULINE® NOVOMIX®	Insuline Glargine Insuline Humaine Insuline Asparte	Récepteurs à Insuline à activité Tyrosyl-kinase
Interférons	α	INTRON A® ROFERON® AVONEX® REBIF®	Interféron α-2b Interféron α-2a Interféron β-1a Interféron β-1b	récepteurs cellulaires spécifiques
	β			
Héparines de bas poids moléculaire		LOVENOX® INNOHEP® FRAGMINE®	Enoxaparine sodique Tinzaparine sodique Daltéparine sodique	Récepteur du fibrinogène Se lie à ATIII
Anticorps monoclonaux		HERCEPTIN® MABTHERA® ERBITUX®	Trastuzumab Rituximab Cétuximab	Anti HER2 Anti CD52 Anti HER1/ Anti EGFR
Enzymes		ACTILYSE®	Altéplase	Fibrine

Tableau 1: Principales classes thérapeutiques de biomédicaments commercialisés en France en 2012.  
(Liste non exhaustive)

### **1.2.3. Particularités de production : par biotechnologie**

Les biomédicaments à la différence des médicaments chimiques sont produits par biotechnologie. La biotechnologie se définit comme l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et des services (Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011).

## **1.3. Mode de production des biomédicaments**

A l'origine de tous les médicaments quels qu'ils soient, leur préparation débutait par l'extraction d'une substance active provenant du règne végétal, animal ou minéral. Pour les biomédicaments qui sont d'origine animale, l'obtention à partir du milieu animal fut abandonnée dès que possible, en raison de risques sanitaires et au profit de leur production par biotechnologie. C'est par exemple le cas de l'insuline, de l'EPO, etc.

Avant de préciser les modes de production des biomédicaments, nous allons rappeler brièvement la fabrication des médicaments allopathiques qualifiés de « chimiques », cela nous permettra d'avoir un point de comparaison pour évoquer les différences et les points communs avec le médicament biologique et de dresser certaines conclusions. Nous évoquerons aussi le médicament homéopathique afin de démontrer pourquoi il n'est pas assimilé à un biomédicament.

### **1.3.1. Préparation des médicaments allopathiques chimiques**

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique a pris le relais sur la fabrication à faible échelle, car les principes actifs des médicaments, leur structure moléculaire et leur synthèse sont clairement identifiés et dominés, comme par exemple pour l'aspirine ou le paracétamol.

Dans la vie d'un médicament chimique, il y a deux « périodes clés » : la conception et la fabrication (Cf. figure3).

### 1.3.1.1. La conception du médicament chimique

La conception d'un nouveau médicament chimique aboutit à la réalisation d'un prototype qui sera soumis à divers contrôles, essais précliniques et essais de productions semi-industrielles, puis essais cliniques, qui ont notamment pour rôle de préciser les indications thérapeutiques. Une fois cette étape validée une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) peut être obtenue et l'étape de la fabrication industrielle est alors lancée.

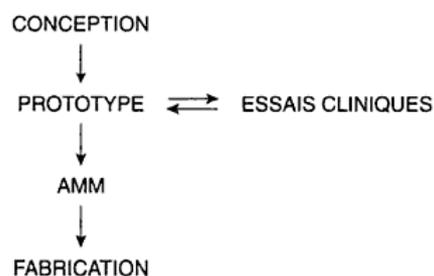


Figure 3: Les étapes de fabrication d'un médicament.

(A. Le Hir et al, 2009)

Lors de la conception du prototype, il faut parfaitement maîtriser le principe actif : ses propriétés physicochimiques (solubilité, stabilité et incompatibilité) et son devenir dans l'organisme (pharmacocinétique, activité thérapeutique et biodisponibilités). Les propriétés connues du principe actif vont donner lieu au choix de la voie administration, de la forme galénique, des excipients, du conditionnement, du procédé de fabrication industrielle et du contrôle du nouveau médicament (Cf. figure4) (A. Le Hir et al, 2009).

<p><i>Propriétés physico-chimique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractères organoleptiques</li> <li>- Propriétés physiques : Solubilité</li> <li>- Propriétés chimiques :</li> </ul> <div style="display: flex; align-items: center; margin-left: 40px;"> <div style="margin-right: 10px;">Stabilité et incompatibilité</div> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">}</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Température</li> <li>- Humidité</li> <li>- Oxygène</li> <li>- Lumière</li> <li>- Divers</li> </ul> </div>	<p><i>Devenir dans l'organisme</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharmacocinétique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répartition</li> <li>• Biotransformations</li> <li>• Élimination</li> </ul> </li> <li>- Activite thérapeutique             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieu</li> <li>• Mécanisme</li> <li>• Effets secondaires</li> </ul> </li> <li>- Biodisponibilités :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil optimal</li> </ul> </li> </ul>
--	--

Figure 4: Propriété du principe actif à connaître pour sa fabrication.

(A. Le Hir et al, 2009)

La conception d'un prototype fait appel à deux modes de synthèse :

- La Synthèse chimique : synthèse complète selon la formule chimique brute du principe actif.
- L'Hémisynthèse : synthèse à partir d'une molécule naturelle qui sera modifiée pour donner un nouveau principe actif.

### **1.3.1.2. La production à grande échelle du médicament chimique**

Après l'obtention de l'AMM, il est nécessaire de produire le médicament à grande échelle. Le développement de la branche pharmaceutique avec l'apparition d'un secteur industriel et son perfectionnement au niveau de l'extraction de la substance active et de sa synthèse au cours du XXe siècle, ont permis d'automatiser progressivement les procédés de fabrication du médicament et donc sa production à grande échelle. Les deux modes de synthèse de médicaments : synthèse chimique et hémisynthèse, peuvent répondre à cette nécessité. Aujourd'hui ces deux modes de synthèse sont contrôlés par des procédures détaillées sur la fabrication du médicament.

L'industrie pharmaceutique assure aujourd'hui la fabrication des médicaments chimiques, leurs premières expérimentations précliniques et cliniques avant la demande de mise sur le marché, leur forme pharmaceutique et leur développement à grande échelle (A. Le Hir et al, 2009).

### **1.3.2. Préparation des médicaments homéopathiques**

A travers ce chapitre, nous allons préciser le mode de préparation d'un médicament homéopathique afin de comprendre en quoi il n'est pas un biomédicament. Les souches homéopathiques sont obtenues à partir de matières premières issues du monde végétal, animal, minéral ou de sources chimiques. Elles sont obtenues par la méthode des déconcentrations successives selon le procédé « Hahnemannien (H) » ou « Korsakovien » (K).

Elles sont habituellement désignées par le nom latin de la souche suivi de l'indication du procédé et du degré de dilution (CH, MK, etc.) (Quemoun A-C et al., 2011).

En ce qui concerne le procédé de préparation, il diffère selon la formulation à obtenir.

Pour les **teintures mères**, il faut trier, monder et couper convenablement la matière première, la faire macérer longtemps dans de l'eau ou de l'alcool selon leur solubilité, puis la drogue qui en est issue, subira pour le procédé hahnemannien, des dilutions successives jusqu'à la trentième Centésimale Hahnemannienne (30 CH) et devra être dynamisée par succession après chaque dilution. Pour le contrôle, un échantillon de la plante doit être conservé jusqu'à acceptation du lot (<http://2 : www.boiron.fr>).

Dans le cas de la fabrication de **granules ou de globules**, les substances obtenues dans les teintures mères, sont incorporées par imprégnation dans un ensemble de granules ou de globules de saccharose ou de lactose qui correspondent aux formes galéniques homéopathiques les plus communes.

La production industrielle est très facilement réalisable selon la technique de l'enrobage en turbine qui permet une répartition homogène des substances actives par granules ou globules. Ensuite on procède au tamisage pour que les granules et globules requièrent une taille homogène (<http://3: www.galenicoral.free.fr>).

Dans ce procédé, le principe actif est obtenu par extraction puis dilué à partir d'une souche d'origine pas uniquement animale. Il n'est pas qualifié de biomédicament car il n'y a pas d'utilisation de biotechnologie, le principe actif n'est pas forcément d'origine animale et surtout il n'y a pas de moyens pour vérifier la teneur en principe actif. De ce fait, les médicaments homéopathiques ne peuvent pas être qualifiés de biomédicaments.

### 1.3.3. La préparation des médicaments biologiques

Dans cette partie nous allons définir la production d'un biomédicament et plus particulièrement les techniques de production des médicaments biologiques qui possèdent actuellement un biosimilaire sur le marché.

Il existe peu de techniques pour obtenir un biomédicament, en dehors de l'ancien procédé d'extraction, elles sont essentiellement issues du génie génétique. On retrouve :

- La technologie de l'ADN recombinant pour la production de protéines recombinantes (EPO, FVIII, Insuline, ATIII etc.).
- La méthode à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques.

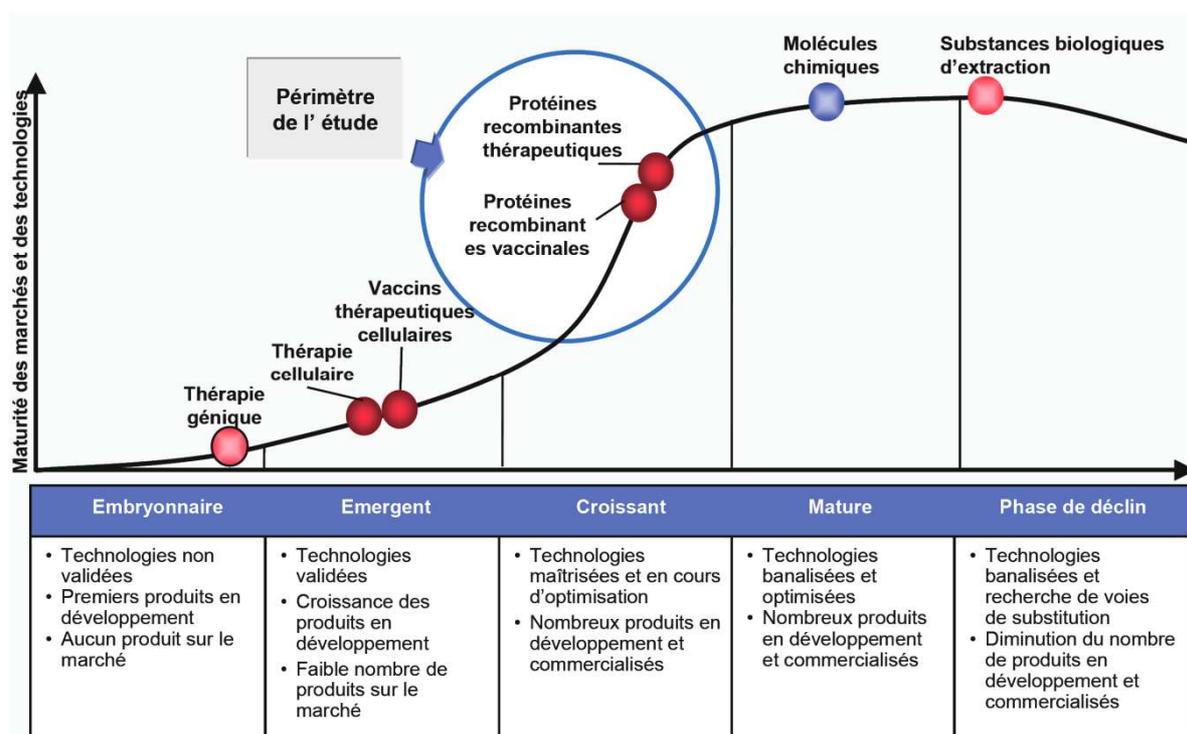


Figure 5: Place du développement des médicaments recombinants dans l'arsenal thérapeutique.

(Source : [www.leem.org](http://www.leem.org), 2005)

Contrairement aux substances biologiques d'extraction (les héparines) dont le marché et les technologies de production sont en phase de déclin, les biomédicaments, issus de la technique de l'ADN recombinant, sont en plein essor. Le potentiel pharmaceutique lié à ces

médicaments est donc considérable et convoité. La production des molécules chimiques, quant à elle reste stable (Cf. figure5).

La fabrication d'un médicament biologique est un processus complexe. Jusqu'à la préparation du biomédicament pour le patient, comme pour les médicaments « chimiques », cela peut prendre des années et coûter des centaines de millions d'euros.

Les protéines remplissent un rôle majeur dans l'équilibre du monde vivant. Elles influent aussi bien sur le plan structurel, métabolique, pharmacologique ou immunologique des organismes. Ce qu'il faut bien comprendre c'est que sa structure spatiale définit son activité biologique (Prugnaud J-L., 2011). L'émergence de nouvelles maladies, comme les cancers ou les déficits en hormone sont peu ou souvent mal connus, pour cause de connaissances scientifiques limitées. Ces protéines naturelles font souvent défaut dans ces pathologies, aussi la production de protéines thérapeutiques de substitution ou de remplacement est l'arsenal de défense le plus efficace aujourd'hui face à ces pathologies. Les applications de la biotechnologie seront donc de plus en plus nombreuses dans les années à venir.

Deux grands groupes de protéines thérapeutiques sont issues des biotechnologies : les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux, chacun faisant appel à une technique de production différente mais issue du génie génétique.

### **1.3.3.1. Les protéines recombinantes**

Les protéines recombinantes sont les biomédicaments en 2012 qui font l'objet du développement de biosimilaires. De manière générale, la production des protéines recombinantes (EPO, Insuline, Hormone de croissance, FVIII, ATIII) fait appel à la technique de l'ADN recombinant :

#### **1.3.3.1.1. La technique de l'ADN recombinant**

Le principe général de cette technique est de produire une lignée de cellules hôtes capables de synthétiser et de libérer dans son environnement la molécule active. Les principales étapes à respecter lors du processus de fabrication sont :

- Choix du gène codant pour la protéine d'intérêt et préparation de l'ADN recombinant.
- Choix d'une cellule hôte appropriée : procaryotes généralement.
- Etablissement d'une banque de cellules exprimant le gène d'intérêt.
- Production de la substance active et bioréacteur.
- Purification de la substance active.
- Analyse du produit (fonctionnalité, etc.).
- Formulation.
- Conditionnement et contrôle.

#### **1.3.3.1.1.1. Choix du gène d'intérêt et constitution de l'ADN recombinant**

Cette technique fait appel à deux types d'enzymes : l'une pour cliver l'ADN, l'autre pour lier deux fragments d'ADN. Les premières appelées endonucléases, permettent de cliver deux sections d'ADN. Elles peuvent être spécifiques de l'ARN et dans ce cas on les nomme *endoribonucléase*, ou spécifique d'un ADN simple ou double brin, et on les nomme *endodésoxyribonucléase*. Leur rôle physiologique est de protéger la bactérie d'une invasion par un virus. Pour cela elles clivent l'ADN viral en fragments non fonctionnels. Les secondes, à l'inverse, sont des ADN ligases qui réparent les brins brisés d'ADN lésés et on parle de ligation (Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011).

Pour créer un ADN recombinant, on utilise ces deux types d'enzymes : les endodésoxyribonucléases pour « ouvrir » l'ADN circulaire « receveur » appelé plasmide, et pour découper sur un ADN d'origine humaine généralement, le fragment d'ADN du gène d'intérêt (« ADN étranger »). Puis on « lie » grâce aux ADN ligases cet ADN étranger humain au niveau de l'ADN circulaire « ouvert ». Une fois que les fragments d'ADN sont « ligaturés », on qualifie le nouvel ADN de « recombinant » (Cf. figure6), prêt à être introduit dans la cellule hôte qui exprimera ainsi le gène d'intérêt.

#### **1.3.3.1.1.2. Choix d'une cellule hôte**

Cet ADN recombinant peut être introduit :

- Dans une cellule hôte via un vecteur. On parlera de clone cellulaire. La cellule hôte peut être aussi bien une cellule bactérienne (*E.coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), une levure, un champignon filamenteux, une cellule végétale, une cellule de mammifères, etc. Le clonage dans *E.coli* s'avère techniquement plus facile que dans un autre organisme car il n'y a pas de modification post-traductionnelle, sa carte génétique est bien connue et enfin parce qu'elle est facile à cultiver (Cf.figure6) (Primrose et al, 2005).
- Dans une cellule eucaryote directement, ce qui va lui permettre d'acquérir de nouvelles propriétés.

Cette étape du processus est appelé la transformation ([http:// 4: www.amgen.fr](http://4:www.amgen.fr))

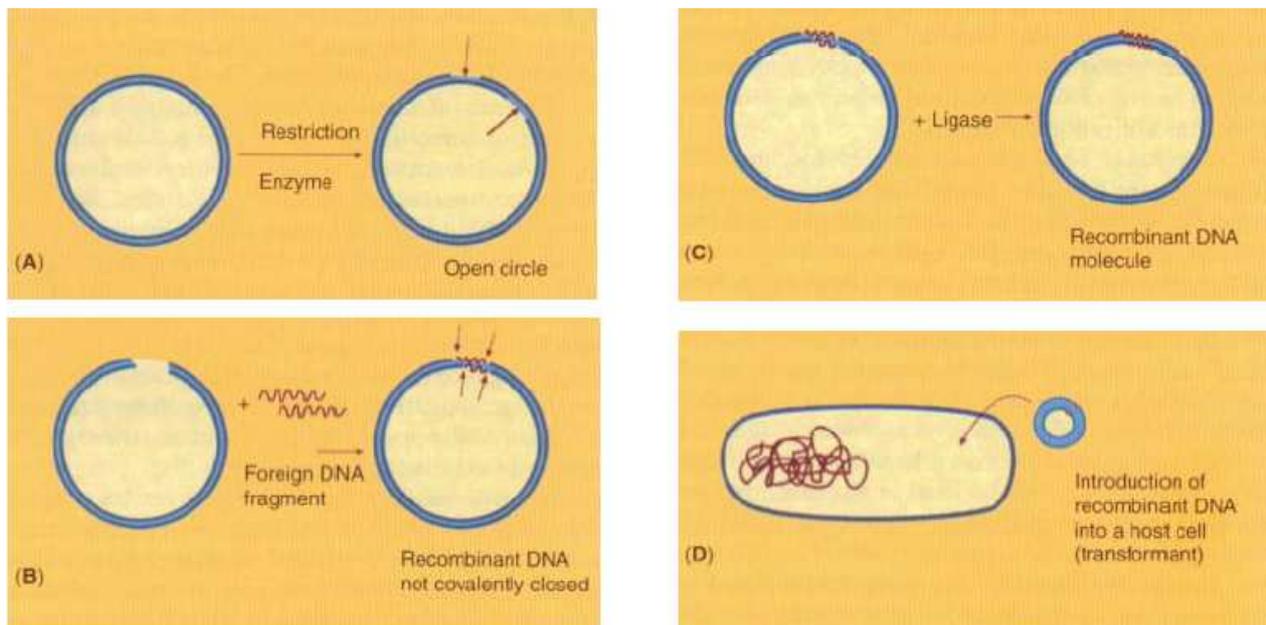


Figure 6: Sélection du gène d'intérêt, constitution de l'ADN recombinant et administration à une cellule hôte.

(Source:[http://5 :www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires\\_JB\\_%20sept-09.pdf](http://5:www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires_JB_%20sept-09.pdf))

### 1.3.3.1.1.3. Production de la protéine recombinante et bioréacteur

La cellule hôte ayant reçu l'ADN recombinant va pouvoir synthétiser la protéine correspondante sur le modèle habituel, c'est-à-dire en faisant intervenir les étapes de transcription et de traduction.

#### 1.3.3.1.1.3.1. Les cultures cellulaires

Une culture cellulaire permet de développer des cellules, dans un laboratoire, dans un milieu spécifique, en grande quantité et sous des conditions contrôlées.

En fonction de la présence ou l'absence de modifications post-traductionnelles au niveau des protéines, il sera utilisé soit des cultures bactériennes (pour les protéines qualifiées de simples) ou des cultures de cellules animales (pour les protéines qualifiées de complexes).

Une fois les lignées cellulaires obtenues, on les cryoconserve ce qui nous permet de constituer une banque de cellules.

Le produit final, les matières premières, les solvants et les produits de réaction secondaire doivent être exempts de contaminants. Un contaminant peut provoquer une différence significative notamment au niveau de l'immunogénicité (Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011).

#### **1.3.3.1.1.3.2. Bioréacteurs : une production à grande échelle**

Un bioréacteur est une enceinte, de 2 à 100 000 litres permettant la culture de tout type de cellules (animale, végétale, levures, bactéries) et répondant à des critères de conception permettant d'influer efficacement sur la culture, de contrôler et piloter les paramètres physiques et chimiques.

Il existe différents modes de culture. La culture discontinue ou fermée, il n'y a ni soutirage ni apport de milieu de culture, les métabolites sont fonction de la quantité de substrats initiale. Il y a aussi la culture semi-continue, dans ce cas il y a apport de nutriments pour modifier et améliorer la phase productive. Enfin on rencontre la culture en fermentation continue, dans laquelle on apporte de l'alimentation et on retire du milieu de culture en simultané. Le volume dans le bioréacteur reste constant et les cellules sont dans des conditions quasi constantes tout au long de la culture (Bailey & Ollis, 1986).

Pour les cultures microbiennes, les cultures semi-continues, aisées à développer, peu coûteuses à mettre en œuvre et surtout très robustes sont les plus couramment employées, car elles permettent de tirer raisonnablement parti des propriétés de production de biocatalyseurs par essence évolutifs, et ce sans risque technologique majeur (Bailey & Ollis, 1986).

#### **1.3.3.1.2. Purification de la protéine synthétisée**

La purification consiste à filtrer et centrifuger les protéines extraites pour éliminer les débris cellulaires et les particules indésirables ce qui permet de concentrer les protéines.

Plusieurs étapes de purification sont nécessaires pour obtenir un produit à la pureté optimale. Tout d'abord on procède à l'extraction des protéines, ensuite on observe l'étape de clarification qui permet de séparer la protéine des débris cellulaires. Enfin, on réalise une chromatographie sur colonne, afin de recueillir les protéines (Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011).

#### **1.3.3.1.3. Analyse de la protéine recombinante**

Du fait de leur fort poids moléculaire et de leur structure complexe, les protéines peuvent être sujettes à quelques variations au niveau de leur structure primaire, avec des réactions d'oxydation ou de déamidation, qui conduisent à la formation de protéines d'oxydation. Au niveau de la structure tertiaire et quaternaire, les principales causes de variabilité sont une dénaturation de la protéine lors notamment de la formation d'agrégats, ou une contamination (Cf. figure7) (Prugnaud J-L., 2011).

Parfois pour activer la protéine et la rendre fonctionnelle, les industriels peuvent avoir recours à des modifications post-traductionnelles (la glycosylation ou la phosphorylation) qui assurent la stabilité du repliement des structures, l'ancrage dans les membranes, la solubilité, le déclenchement des cascades de signalisation et donnent leur caractère immunologique à ces protéines. Par exemple le G-CSF recombinant dans E. Coli est non glycosylé, alors que celui exprimé dans les cellules CHO est glycosylé (Hoglund, 1998). Dans d'autres cas des méthylations ou acétylations post-traductionnelles peuvent influencer le processus de fabrication.

Une protéine thérapeutique doit être fonctionnelle pour avoir l'effet escompté chez le malade, si une ou plusieurs zones diffèrent de la protéine de référence, l'organisme pourra se défendre et diriger des anticorps contre cette protéine. Cette réaction d'immunogénicité est au cœur de tous les contrôles (Cleland J-L. et al., 1993)(Schellekens, 2002).

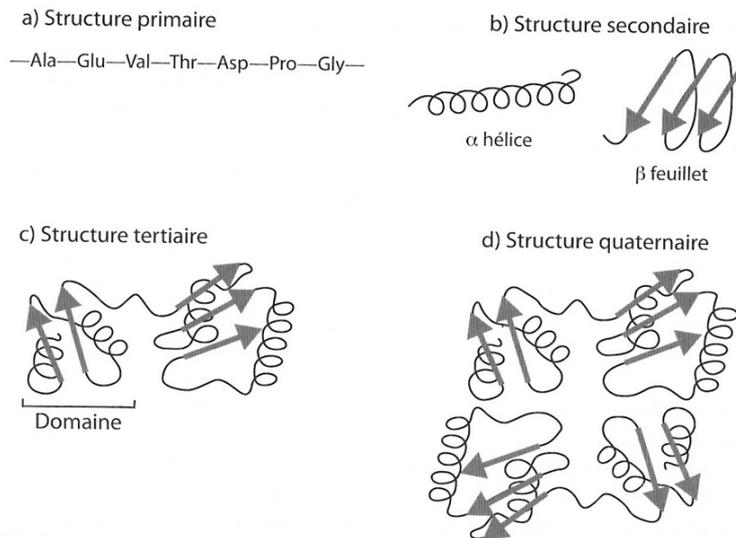


Figure 7: Les quatre niveaux d'organisation pour une protéine.

(Source : Horton H-R. et al., 2002)

#### 1.3.3.1.4. Formulation du médicament

Cette étape est très importante car elle concerne directement la stabilité de la protéine au niveau de la structure et de l'activité biologique. Cela va permettre au produit de lui conférer sa forme galénique optimale. A l'issue de cette étape, le produit, doté de sa composition et de sa concentration finale est prêt à être conditionné.

#### 1.3.3.1.5. Conditionnement pharmaceutique et contrôles

Les protéines recombinantes sont sensibles à leur environnement. Leur conditionnement doit garantir la stabilité et l'intégrité du médicament. Pour cela, le produit purifié doit être correctement manipulé, analysé, transporté et stable lors de la conservation. On doit également déterminer son activité et sa qualité avant de le mettre à disposition des patients.

Après avoir détaillé le processus de fabrication de la culture cellulaire et du transfert de gène, on remarque que le processus est complètement différent de celui du médicament de synthèse et du médicament homéopathique. Il faut bien faire attention à respecter les paramètres physiques et chimiques.

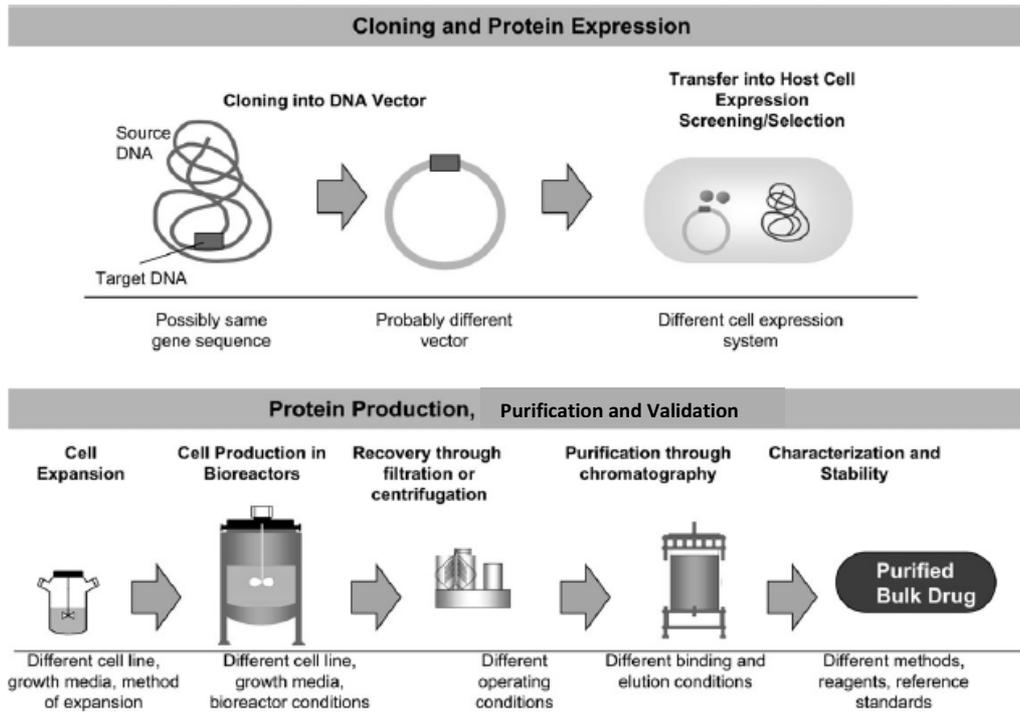


Figure 8: Production de protéines recombinantes: Source de variation entre les fabricants.

(<http://5> : [http://www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires\\_JB\\_%20sept-09.pdf](http://www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires_JB_%20sept-09.pdf))

### 1.3.3.2. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont des biomédicaments fabriqués de plusieurs manières, c'est en effet la classe de molécules la plus variée en matière de techniques d'obtention de biomédicaments : on retrouve les techniques suivantes :

- Obtention, par la technique d'hybridation cellulaire, d'anticorps chimériques, c'est-à-dire une partie humaine (60%) et une partie murine (40%).
- Administration d'un antigène qui va stimuler la production d'anticorps (<http://6> : [www.repère-médical.com](http://www.repère-médical.com)).

Aujourd'hui au vu des connaissances grandissantes sur le génome, les anticorps humanisés sont préférés aux anticorps chimériques, car ils présentent moins de risque de réaction immunogène.

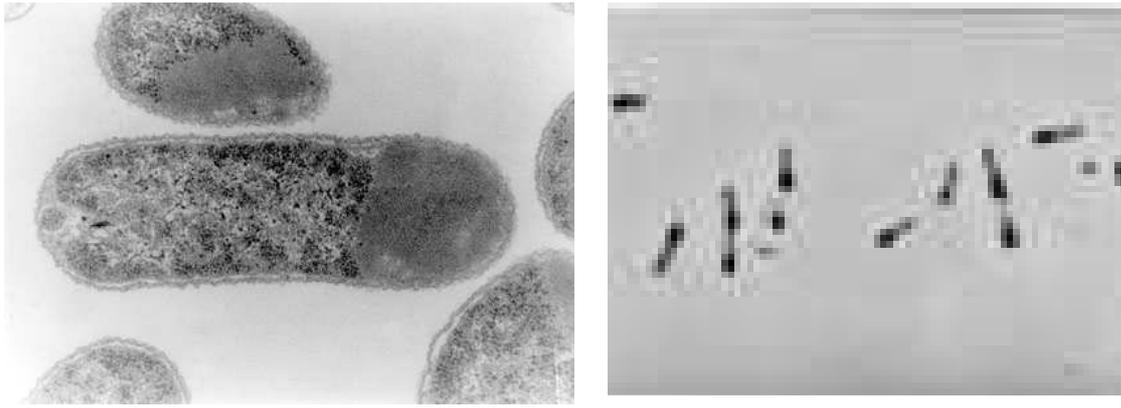


Figure 9: Cellule d'Escherichia Coli 6h après l'induction de la chaîne lourde de l'Anticorps MAK33.

(Source : Lilie H. et al., 1998)

Nous ne développerons pas ces biotechnologies, cette classe de biomédicaments ne possédant pas encore de biosimilaires sur le marché, français ou international. Cependant cela ne saurait tarder car les anticorps monoclonaux représentent une classe thérapeutique de médicaments qualifiés de « blockbusters » (molécules les plus vendues). En 2009, ils représentent un chiffre de vente d'environ quatre milliards de dollars. Leurs principaux domaines d'indications sont : les thérapies ciblées pour le traitement des cancers ou des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou encore le psoriasis. Les biomédicaments dont le brevet va prochainement tomber dans le domaine public sont : HERCEPTIN® (Trastuzumab, anti-HER2) en 2013, MABTHERA® (Rituximab, anti-CD52) en 2014, ERBITUX® (Cétuximab, anti-EGFR, ou anti-HER1) en 2017 et AVASTIN® (Bevacizumab, anti-VEGF) en 2019.

Ainsi à l'heure actuelle, les anticorps monoclonaux, représentent la classe de biomédicaments, la plus convoitée des laboratoires génériqueurs pour le développement de biosimilaires. C'est également la classe thérapeutique la plus avancée, au niveau législatif, dans les démarches réglementaires (Décision Santé, 2011).

### **1.3.3.3. Extraction et purification de molécules biologiques naturelles**

Lorsque les biotechnologies ne le permettent pas, certains biomédicaments continuent à être produits par extraction. En effet, il est possible d'extraire directement les

protéines thérapeutiques d'un organisme et de les purifier voire même les fragmenter avant de les exploiter. C'est le cas des héparines, par exemple.

L'héparine est une substance physiologique directement extraite des mastocytes d'intestins de porc et de poumons de bœuf. Elle est composée d'un mélange de polysaccharides complexes et hétérogènes en poids moléculaire et en charge électrique. Pour la purifier on utilise généralement une protéolyse extensive à chaud, qui a pour but de détruire les structures protéiques tissulaires. On réalise par la suite une extraction par résine cationique. Pour finir elle sera précipitée dans de l'éthanol ou à l'acétone, ce qui permettra d'éliminer ces réactifs. Cette première étape permet d'obtenir une héparine non fractionnée sous forme de sels sodiques ou calciques (Marieb et al., 2006).

Pour obtenir les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM), une dépolymérisation ménagée de l'Héparine Non Fractionnée (HNF) est réalisée, elle peut être de type chimique, ou enzymatique. Cette dépolymérisation a pour but de fragmenter les chaînes de polysaccharides, d'homogénéiser leur longueur et ainsi leur activité anticoagulante anti Xa essentiellement et réduire fortement leur activité anti-IIa, cela permettra aussi d'augmenter leur biodisponibilité.

On comprend donc facilement qu'il existe deux types d'héparines :

- HNF : Héparines non fractionnées, qui sont actives à part égale sur deux facteurs importants de la coagulation : Xa et IIa.
- HBPM : Héparines de bas poids moléculaire seront actives essentiellement sur le Xa.

La partie active de ces différentes héparines est un pentasaccharide dont la formule chimique est maintenant bien connue que l'on peut trouver de ce fait sur le marché mais issu de synthèse : le Fondaparinux. Il est actif également sur le Xa mais ses indications sont plus limitées que les héparines du fait de l'absence d'antidote. Il présenterait cependant moins d'effets indésirables majeurs que les héparines, comme les thrombocytopenies induites par les héparines, qui résultent d'une réaction immuno-allergique (Marieb et al., 2006).

En mars 2009, le comité d'experts CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'EMA (Agence européenne du médicament) a adopté des recommandations relatives au développement préclinique et clinique de biosimilaires d'héparines de bas poids moléculaire. Ainsi, un éventuel candidat biosimilaire de LOVENOX® en Europe, devra notamment démontrer une équivalence thérapeutique en terme d'efficacité et de tolérance au moins par une étude clinique comparative randomisée en double aveugle et suffisamment puissante d'un point de vue statistique. Aux Etats-Unis, aucun biosimilaire de LOVENOX® n'a été homologué à ce jour (Actualités pharmaceutiques, 2009).

#### 1.3.4. Complexité des médicaments biologiques

Les protéines thérapeutiques obtenues par biotechnologie sont de poids moléculaires variables compris entre 18 000 et 145 000 Dalton, elles ont donc une structure spatiale plus complexe que les molécules pharmaceutiques non biologiques qui sont de faible poids moléculaire (100 à 1000 Dalton) (Cf. figure 10). Les biomédicaments sont de ce fait peu faciles à manipuler (Crommelin et al., 2005)(Roger, 2006).

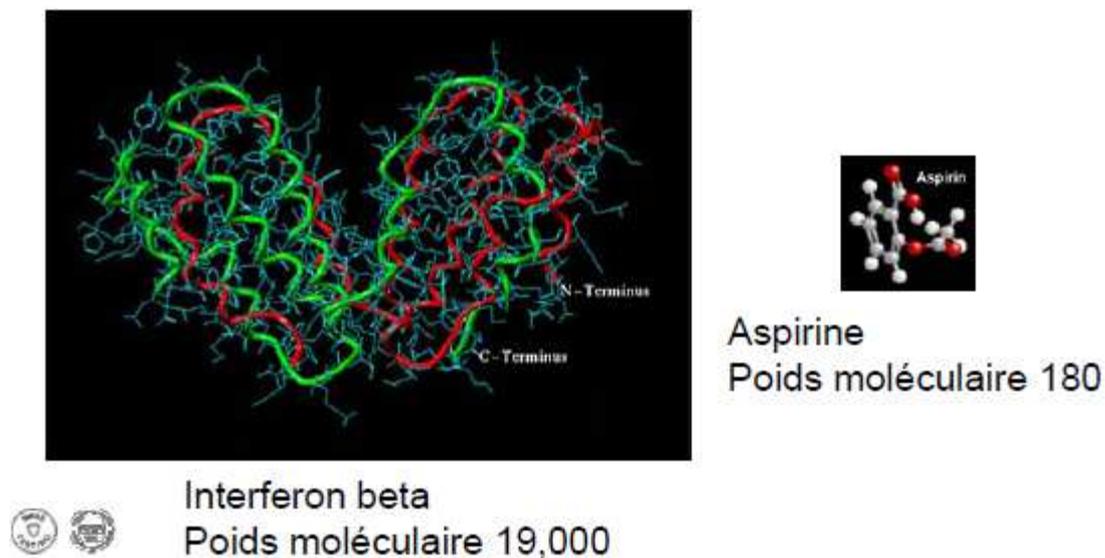


Figure 10: Comparaison de la structure moléculaire entre un biomédicament et un médicament chimique.

(Source: [http://5:www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires\\_JB\\_%20sept-09.pdf](http://5:www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires_JB_%20sept-09.pdf))

Par ailleurs, cette grande diversité de tailles moléculaires rend difficile, voire impossible, au sein d'un même lot de biomédicaments d'avoir des molécules identiques, malgré une nature thérapeutique semblable. De plus cette grande taille moléculaire, confère aux protéines, une forte immunogénicité.

### **1.3.5. L'immunogénicité des médicaments biologiques**

L'immunogénicité se définit comme une réponse immunitaire induite par la fixation d'un antigène sur son récepteur. La réponse immunitaire se manifeste par la production d'anticorps spécifiques et la prolifération de lymphocytes. Cette rencontre antigènes-anticorps est qualifiée de réactions immunogéniques.

Les biomédicaments, à la différence des médicaments de synthèse, peuvent, de par leur origine biologique non humaine, leur nature, leur taille moléculaire élevée et leur structure tridimensionnelle, créer des sites antigéniques et ainsi provoquer une réponse immunitaire, le plus souvent, sans conséquence clinique visible.

Afin d'éviter l'immunogénicité de ces biomédicaments, leur structure thérapeutique est très proche de la structure des protéines endogènes et ces protéines sont reconnues par l'organisme. Dans ce cas le système immunitaire est tolérant. Cependant, à la suite d'une rupture de tolérance, on peut observer une production d'anticorps dirigés contre ces protéines thérapeutiques jusque-là bien tolérées. Dans ce cas, la formation d'anticorps est lente, plusieurs mois et ne se manifestent qu'après des doses répétées. A l'arrêt du traitement, les anticorps «anti produit» persistent sur une longue durée. La réintroduction du médicament est alors très fortement déconseillée voire totalement contre-indiquée (Sharma B., 2007) (Prugnaud J-L. et al, 2011).

### 1.3.5.1. Les principaux facteurs immunogènes

De nombreux facteurs peuvent être responsables à eux seuls ou renforcer le potentiel immunogène des biomédicaments. Parmi eux on retrouve :

- La présence d'impuretés au sein du produit pouvant provenir des enzymes utilisées pour la fabrication ou encore du matériel (colonnes chromatographiques) etc.
- Au niveau de la molécule active en elle-même : modification de sa structure primaire par :
  - Changement d'un ou plusieurs aminoacides.
  - Des réactions d'oxydation ou de déamidation supplémentaires.
  - Glycosylation d'une séquence post-traductionnelle.
  - Pégylation de la protéine : rajout d'un polyéthylène glycol (PEG) au squelette de la protéine afin d'augmenter sa demi-vie plasmatique, etc.
- Des erreurs lors du contrôle-qualité, de la formulation, du stockage ou encore du transport.
- Une sensibilité particulière du patient due par exemple au stade de sa maladie, son statut immunitaire, son patrimoine génétique.

Cette immunogénicité des biomolécules peut induire une perte d'efficacité ou une modification d'activité du médicament (Kessler et al., 2006) (Schellekens, 2005).

### **1.3.5.2. Exemple : l'immunogénicité de l'EPO recombinante**

Dans le cas de l'EPREX<sup>®</sup>, il a été rapporté certains cas d'érythroblastopénie induite par une production d'anticorps. Ces anticorps étaient dirigés à la fois contre l'EPO recombinante (EPREX<sup>®</sup>) mais aussi contre l'EPO endogène. L'érythroblastopénie est un effet indésirable grave qui nécessite de traiter les patients avec des transfusions des concentrés érythrocytaires.

Suite à cette augmentation de l'immunogénicité et ces effets indésirables, le laboratoire a opéré dès 1998 à un changement de formulation de l'Eporex<sup>®</sup>, notamment au niveau des excipients afin de diminuer l'immunogénicité du biomédicament : il y a eu remplacement du sérum albumine humain avec de la glycine et du polysorbate. Depuis on observe une diminution de l'incidence de l'érythroblastopénie. Cependant, le problème s'est posé à nouveau aujourd'hui avec le biosimilaire de l'EPREX<sup>®</sup> (Pollock et al., 2008).

### **1.3.5.3. Exemple : l'immunogénicité d'anticorps monoclonaux thérapeutiques**

Cette classe de biomédicaments est celle qui est la plus concernée par l'immunogénicité malgré les précautions prises. En effet le niveau d'anticorps monoclonaux circulants peut masquer la formation d'anticorps induits, ils peuvent également activer eux-mêmes les lymphocytes T et stimuler la réponse immunitaire par l'activation des macrophages et la voie du complément. La réaction immunitaire se retrouve alors exacerbée ; on constate alors de forts rashes cutanés, exemple le biomédicament ERBITUX<sup>®</sup> (Schellekens H., 2002).

### **1.3.5.4. Exemple : l'immunogénicité des héparines**

Les deux types d'héparines : HNF et HBPM sont susceptibles d'induire des Thrombopénies Induites par l'Héparine (TIH). Elles sont plus fréquentes avec les HNF. C'est la production d'anticorps héparine dépendants interagissant avec les plaquettes qui peut conduire à une thrombose.

En résumé les biomédicaments se différencient des médicaments chimiques par :

- Une production par biotechnologies.
- De par leur caractéristique de macromolécules : soit des protéines thérapeutiques recombinantes, soit des anticorps soit des extraits naturels comme l'héparine.
- Le fait qu'ils sont tous injectables (IV ou SC).
- Le fait que la solution obtenue est un mélange complexe d'isoformes.
- Le fait qu'ils représentent un traitement ciblé.

#### **1.4. Les Biomédicaments reconnus comme spécialité de référence**

En application de l'article R.5143-8 du code de la Santé publique : « *Une spécialité ne peut être considérée comme spécialité de référence que si elle bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché obtenue grâce à un dossier pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique et clinique complet et si elle est ou a été commercialisée en France* » (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Cette définition est identique pour les médicaments biologiques et pour les médicaments chimiques.

Les biomédicaments de référence, qui possèdent des biosimilaires en France, sont peu nombreux avec :

- EPREX® (érythropoïétine) des laboratoires JANSSEN-CILAG.
- NEUPOGEN® (facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF) des laboratoires AMGEN.
- GENOTONORM® (hormone de croissance) des laboratoires PFIZER.

## 2. Le cahier des charges du biosimilaire

Dans la première partie de ce travail nous avons mis en évidence les similitudes et les différences entre le médicament biologique et le médicament chimique. Nous allons maintenant nous concentrer sur le médicament biosimilaire. Doit-il être considéré comme un générique ou représente-t-il une spécialité à part entière ?

Ce travail va tout d'abord définir le biosimilaire, puis nous allons nous intéresser au cadre réglementaire du biosimilaire : de sa mise sur le marché jusqu'au suivi de son utilisation. Nous aborderons ensuite, la législation mondiale actuelle des biosimilaires.

### 2.1. Définition du biosimilaire

Pour définir au mieux le biosimilaire, nous allons dans un premier temps, nous aider de la définition fournie par le code de Santé Publique, puis nous évoquerons ces différences avec le biomédicament.

#### 2.1.1. Le code de santé publique

La définition du médicament biologique similaire ou biosimilaire évolue constamment du fait d'une réglementation européenne et mondiale à ce sujet relativement récente et souvent remaniée.

En Europe une directive de l'EMA (2004/27/EU) définit qu'« *un médicament biologique similaire n'est pas un médicament générique* ». « *Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle* », est dénommé médicament biologique similaire, « *tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* ».

Ainsi, le biosimilaire n'est pas un générique et ne pourra être soumis aux mêmes réglementations et il n'est pas identique à sa spécialité de référence, à la différence du générique et sa molécule princeps.

### **2.1.2. La variabilité de la substance active**

Pour être commercialisé, un biosimilaire doit prouver son équivalence au niveau de la substance active par rapport au médicament biologique de référence. Seulement comme nous l'avons évoqué précédemment la substance active d'un biomédicament est un mélange complexe d'isoformes de la protéine et non une seule entité moléculaire.

On peut citer comme exemple deux substances actives isomères : époétine alpha (EPREX®) et époétine zêta (RETACRIT®). Les principales différences observées pour les EPO de référence et leur biosimilaire sont au niveau de la structure, de la stabilité, de la composition et de la concentration.

Par conséquent on peut déjà établir une première conclusion, il n'y a pas et ne peut y avoir d'équivalence de la substance active qui constitue le biomédicament. De ce fait la seule façon de vérifier l'innocuité et l'efficacité d'un biosimilaire serait de recommencer sur le biosimilaires les essais précliniques, et les essais cliniques (Chirino et al.2004).

### **2.1.3. Les brevets de protection et de fabrication des biomédicaments et des biosimilaires**

Il existe deux types de brevet pour les biomédicaments et les biosimilaires, à la différence des médicaments chimiques :

### **2.1.3.1. Le brevet de protection**

Selon les articles L.611-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle, « tout objet nouveau impliquant une activité inventive et susceptible d'application industrielle peut être protégé par un brevet ». Ce titre de propriété industrielle, délivré par le directeur de l'Institut national de la propriété industrielle (INPI), confère à son titulaire ou à ses ayants droits, un droit exclusif d'exploitation. Ainsi, tout détenteur d'un brevet d'invention bénéficie d'une période d'exclusivité théorique de vingt ans à compter du jour du dépôt de la demande. Tout dépend de l'étendue du brevet : France, Europe ou international.

Dans le cas particulier du médicament, le temps nécessaire, depuis le développement de la molécule jusqu'à l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est de dix ans en moyenne. La durée restante de protection du médicament ne serait plus que d'environ dix ans ce qui ne permettrait pas un retour sur investissement suffisant pour le laboratoire détenteur de l'AMM du médicament.

Pour pallier cette « perte de protection », il existe depuis Novembre 1991 le CPP (Certificat Complémentaire de Protection) qui prolonge pour une durée maximale de sept années le brevet. Pour qu'il n'y ait pas d'abus de la part des laboratoires qui produisent la molécule princeps il ne pourra pas s'écouler plus de dix-sept ans entre l'obtention de l'AMM et l'échéance du certificat. Puis en Juillet 1992, le CCP français laisse place au CPP européen et la prolongation de protection passe à cinq ans (Pierrin- Lépinard et al., 1995).

Une fois ce brevet de protection arrivé à terme, le brevet du médicament tombe dans le domaine public et d'autres laboratoires peuvent le produire.

### **2.1.3.2. Le brevet de fabrication**

A la différence du brevet de protection, le brevet de fabrication d'un biomédicament n'a pas d'expiration, car le laboratoire détenteur de l'AMM n'a aucune obligation à donner son processus de fabrication de la molécule biologique, il est la propriété intellectuelle du laboratoire (Prugnaud J-L., 2011).

#### **2.1.4. Les variations du procédé de fabrication**

Les biosimilaires ont les mêmes origines que les médicaments biologiques. Leur différence s'explique au niveau du choix du procédé de fabrication : choix des lignées cellulaires, des méthodes de purification, des conditions de croissance du milieu cellulaire etc.

Le brevet de fabrication d'un biomédicament protège le procédé de fabrication sans date d'expiration, les techniques de production d'un biosimilaire ne peuvent être identiques à celles du biomédicament, puisque non connues. Elles sont semblables mais le choix de la lignée cellulaire hôte sera spécifique de chaque biosimilaire, puisque chaque laboratoire produit selon son propre processus de fabrication. La construction des unités de bioproduction coûte entre 200 et 400 millions de dollars et doit répondre aux normes Good Manufacturing Practice dans le monde. Ces normes s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Leurs références réglementaires européennes sont présentes dans EUDRALEX. Ce n'est donc pas à la portée de tous les laboratoires de se lancer dans la production de médicaments issus des biotechnologies (Décision santé, 2011).

Par ailleurs, les biosimilaires sont souvent développés avec des technologies plus avancées, plus performantes et plus rentables que pour les produits originaux. Les domaines de recherche se sont également élargis ainsi on trouve maintenant de la bioinformatique ou de la protéomique au sein des procédés de fabrication (Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011). On peut citer comme l'exemple, l'utilisation d'algorithmes informatiques pour aider à la conception de protéines moins immunogènes (Koren et al., 2002). Pour les protéines recombinantes, on retrouve des technologies récentes comme la PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase), la puce à ADN, les spectrophotométries de masse ou encore les chromatographies liquide en phase gazeuse.

Cependant malgré des procédés de fabrication différents, les laboratoires doivent obtenir un produit final identique en substance active que celle présente dans le biomédicament. On remarquera que le RETACRIT® 40 000 UI/mL doit être équivalent à l'EPREX® 40 000 UI/mL. Une UI (Unité Internationale) est une unité de mesure pour définir la quantité d'une substance basée sur l'activité biologique mesurée.

## **2.2. Conditions légales de développement d'un biomédicament et d'un biosimilaire**

Avant d'évoquer les étapes de la mise sur le marché d'un biosimilaire, en France, nous allons brièvement évoquer les structures réglementaires européennes et françaises en jeu. La démarche réglementaire est identique pour les biomédicaments.

### **2.2.1. Les autorités de la santé**

Au niveau européen la mise sur le marché des biomédicaments est régie par l'EMA (European Medicines Agency) et au niveau national en France par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé).

#### **2.2.1.1. L'AFSSAPS**

*« L'AFSSAPS implantée à Paris, évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments. Elle assure également la surveillance des évènements indésirables liés à leur utilisation. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication et de recherche. Enfin, elle mène des actions d'information auprès des professionnels de santé et du public pour améliorer le bon usage des produits de santé. Le directeur général de l'AFSSAPS prend les décisions au nom de l'Etat, signe les AMM, les ouvertures et fermetures des établissements, les retraits de produits etc.». Au vu du dossier d'AMM déposé par le laboratoire propriétaire de la molécule princeps, la commission d'autorisation de mise sur le marché constituée de 38 membres (3 membres de droits, 5 membres issus des autres commissions nationales et 30 membres nommés par le ministre de la Santé) émet un avis sur lequel l'AFSSAPS délivre ou non les autorisations de mise sur le marché.*

L'AMM d'un médicament est régulièrement réévaluée. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par décision du directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM ([http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalite-des-AMM/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalite-des-AMM/(offset)/0)).

### 2.2.1.2. L'EMA

L'EMA est l'autorité de santé pour l'ensemble des procédures européennes d'évaluation et de surveillance des médicaments. Elle est implantée à Londres. Elle a pris ses fonctions depuis 1993, selon le règlement 2309/93. Elle présente différentes fonctions comme la coordination de l'évaluation scientifique des médicaments, elle assure les plans de pharmacovigilance d'un point de vue européen et enfin joue un rôle d'inspection (<http://www.arcat-sante.org/essais/annexes/europe.html>). Elle est constituée, d'un point de vue administratif, par un représentant de chaque état membre et d'un suppléant, qui sont tous deux nommés par leur autorité nationale (Cf. figure 11).

Le CHMP (Committee for Medical Products of Human use) est le sous-comité scientifique de l'EMA il a été établi par le règlement (CE) n° 726/2004. Il est l'équivalent européen de la commission d'AMM de l'AFSSAPS, dont l'évaluation collégiale s'appuie sur les moyens humains et les évaluations des agences nationales. Il collabore avec de nombreux groupes de travail, qui se penche sur des enquêtes européennes de suivi de la balance bénéfices-risques des médicaments, il analyse les dossiers d'enregistrements des médicaments biologiques et sur la base de leur qualité, sécurité et efficacité, il recommandera ou non leur mise sur le marché. Il fonctionne en lien avec les autorités nationales. Suite aux analyses il élabore des directives qui doivent être appliquées et respectées (Roger, 2010).

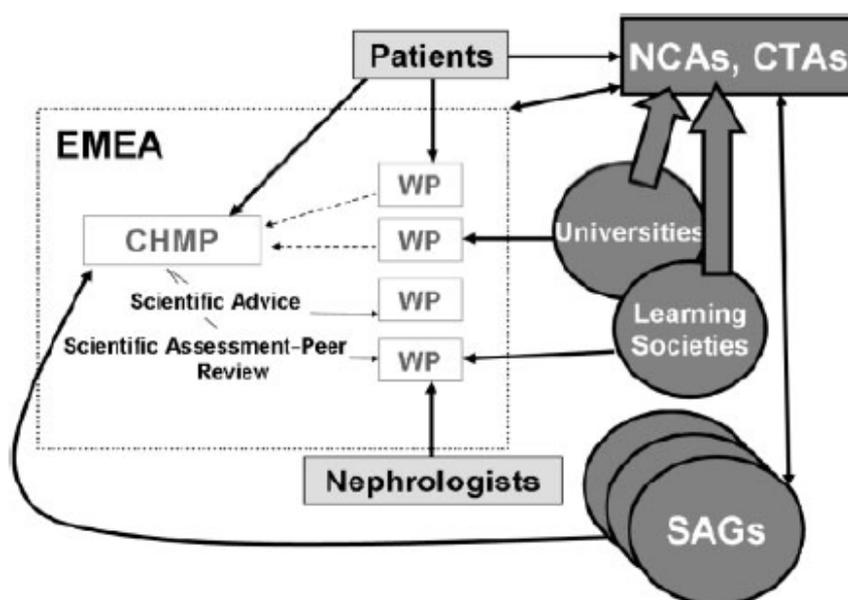


Figure 11: Organisation administrative de l'EMA.

(Source : Wiecek 2006 guidelines EMA)

## **2.2.2. La constitution d'un dossier de demande d'AMM pour un biomédicament**

La procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les nouvelles substances actives dans les domaines du diabète, du SIDA, des cancers et des maladies neuro-végétatives. Elle est valable sur tout le territoire européen. On la qualifie d'AMM européenne et elle est délivrée par l'EMA.

### **2.2.2.1. La demande AMM par procédure centralisée**

Dans un premier temps, le laboratoire qui requiert une demande d'AMM doit fournir un dossier complet: une partie sur les renseignements administratifs du produit et les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), etc. on appelle cette partie « résumé du dossier ». La seconde partie est nommée « qualité pharmaceutique », cet axe se concentre plus sur la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, etc. La partie trois et quatre du dossier sont plus orientés sur les essais et la sécurité du médicament. La partie trois se nomme « sécurité » et tient compte des données toxicologiques fournies. La dernière partie, « efficacité » tiendra compte de la pharmacodynamie, pharmacocinétique, etc.

Une fois le dossier constitué et déposé à l'Agence Européenne auprès de la CHMP, celle-ci bénéficie d'un délai de 210 jours pour formuler un avis au vu des résultats du dossier. Si l'avis de demande d'AMM est favorable, l'EMA bénéficiera de 90 jours pour notifier et publier l'AMM. Un rapport sera également rédigé et fourni aux états membres, dans un délai de 70 jours et ceux-ci auront un droit de réponse de 30 jours (<http://www.arcatsante.org/essais/annexes/europe.html>).

Cette notion de procédure centralisée pour les biomédicaments et les biosimilaires est retrouvée pour certains génériques (pour 10% d'entre eux), mais ce qui fera la différence ce sont les données à apporter pour constituer le dossier de demande d'AMM. A la différence d'un médicament générique, où seules des études de biodisponibilité et de bioéquivalence sont nécessaires pour montrer la similitude avec la molécule princeps, un biosimilaire doit lui subir plus de contrôles afin d'assurer son efficacité, sa qualité et la sécurité des patients. Comme pour tous médicaments princeps et les biomédicaments, les études cliniques sont

divisées en quatre phases. Lors de la phase I, on détermine les conditions de tolérance humaine des biosimilaires. La phase II comprend les tests de biodisponibilité et d'efficacité sur les patients volontaires, cette phase vise à établir la relation entre la dose et l'effet. Les études cliniques de la phase III vont démontrer leur efficacité thérapeutique, enfin celles de la phase IV permettront d'évaluer la fréquence des effets indésirables sur un groupe de patients cibles. C'est un processus long et plus coûteux que la mise sur le marché d'un médicament générique (Décision santé, 2011).

Pour les 90% des médicaments génériques, la procédure est différente avec deux autres procédures de demande d'AMM : la reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée. La reconnaissance mutuelle consiste à reconnaître une AMM dans d'autres Etats que celui concerné par l'AMM, on parle d'extension AMM. La procédure décentralisée s'applique à tous les Etats membres choisis par le laboratoire pharmaceutique lorsque le médicament n'a pas reçu d'AMM au moment de sa demande. Les médicaments gérés par cette procédure sont ensuite soumis aux règles de la reconnaissance mutuelle (Rapport de synthèse du LEEM, 2008). Ces deux procédures ne peuvent s'appliquer aux biomédicaments et aux biosimilaires.

#### **2.2.2.2. Les recommandations réglementaires**

Pour approuver les biomédicaments et des médicaments, l'EMA développe une grille d'évaluation et publie des lignes directrices, c'est-à-dire des règles à suivre pour déposer un dossier de demande d'AMM d'un nouveau médicament.

Les directives de l'EMA couvrent un large éventail de questions : sur la fabrication, les analyses biologiques et physico-chimique, les exigences des essais cliniques, et les essais toxicologiques (Schellekens H, 2005) (<http://10 : www.emea.europa.eu>).

La mise sur le marché d'une spécialité innovante est ainsi un exercice long, difficile et coûteux. Un grand nombre de « nouvelles substances actives » sont découvertes, mais au terme des différentes phases des essais demandés pour la constitution de ce dossier, peu d'entre elles seront retenues. Comme pour les médicaments chimiques, parmi les essais, les plus délicats sont les études précliniques et cliniques qui doivent démontrer l'innocuité des biomédicaments et leur efficacité.

### **2.2.2.2.1. Les études précliniques**

Les études précliniques sont comparatives, elles comportent des études *in-vitro* de liaison aux récepteurs, d'essais sur les cellules et de comparaison de mode d'action des produits. On trouve aussi des études *in-vivo* chez l'espèce animale. Le but de cette phase est de produire la substance active, de mettre au point la forme galénique appropriée et enfin de tester la tolérance chez l'animal et la tératologie sur un fœtus animal.

#### **2.2.2.2.1.1. Etudes toxicologiques**

Depuis 2008, l'EMA préconise pour les biomédicaments en complément des directives citées précédemment, une étude de données de toxicité sur une durée d'au moins 4 semaines, à doses répétées et sur une espèce donnée. Cette étude doit être réalisée en conformité avec les exigences de « Note for guidance on repeated dose toxicity » (CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) /SWP/1042/99), celles de « Note for guidance on toxicokinetic » (CPMP/ICH/384/95) et celles de « Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. (CPMP/SWP/2145/00) (Covic et al., 2008).

#### **2.2.2.2.1.2. Etudes pharmacodynamiques**

Deux types d'études sont réalisés : *in vivo* et *in vitro*. Les études *in vitro* permettent d'évaluer toute modification de réactivité. Alors que les études *in vivo* réalisées sur l'animal ou l'homme permettent de démontrer que les effets des médicaments sont quantitativement identiques à un dosage donné (Covic et al., 2008).

#### 2.2.2.2. Etudes cliniques

Les études cliniques reposent sur deux axes principaux :

- Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : reposent sur différents paramètres. Celui qui présente le plus d'importance est l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps, les autres paramètres importants sont la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et le temps de demi-vie d'élimination (T<sub>1/2</sub>). Les études pharmacocinétiques sont basées sur une dose unique et avec des administrations croisées Intra Veineuse (IV) et Sous Cutanée (SC). Il est important de noter que les différences de T<sub>1/2</sub> entre la voie IV et SC ainsi que la variation de clairance à la créatinine seront pris en compte. La pharmacodynamie sera évaluée à partir des études comparatives pharmacocinétiques, la dose choisie sera dans la partie linéaire et ascendante de la courbe dose réponse.
- Les études cliniques sont réparties en études de phase I, II et III : permettent de définir l'efficacité du médicament à échelle humaine. L'efficacité clinique devra être démontrée dans deux études sur un grand nombre de patients départagés en groupes parallèles. Les études de confirmation devront être réalisées à l'aveugle, pour ne pas fausser les résultats, aussi bien d'un point de vue de l'investigateur que de celui du patient, si cela est impossible la ou les personnes impliquées devront être masquées lors de l'allocation du traitement. Pour établir l'efficacité clinique la phase comparative doit être de minimum 6 mois, elle sera suivie par une phase de correction puis une phase d'entretien d'au moins 3 mois. C'est durant cette dernière phase que le réajustement de la dose peut être envisagé, selon les résultats. On assimile cette phase à des études comparatives de tolérance, qui sont réalisées avant et après l'AMM. C'est notamment lors de cette phase de tolérance que l'on mesure l'immunogénicité et ses éventuelles conséquences sur la clinique (Covic et al. ,2008). La phase clinique IV correspond principalement à la surveillance du médicament en pratique médicale et aux relevés des données sur les effets indésirables et leur extrapolation.

Pour une spécialité innovante, le dossier d'enregistrement comprend les résultats des études pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, cliniques, biologiques et physico-chimiques. Dans le cas du générique on parle de dossier allégé, le laboratoire n'est pas tenu de donner les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et l'étude du nouveau médicament se fera sur la bioéquivalence et la biodisponibilité (Pierrin-Lépinard et al, 1995).

### **2.2.3. Une législation « floue » jusqu'à 2006**

La législation européenne des biosimilaires a constamment évolué depuis ces dix dernières années. Voici quelques rappels :

#### **2.2.3.1. Les principales lignes directrices de l'EMA ou guidelines**

En 2001, rien n'est clairement défini sur les produits issus des biotechnologies sauf l'article 10 des directives de l'EMA qui prête à confusion : « *le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer soit : que le médicament est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans l'état membre ou que les constituants du médicament ont un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée.* » (EMA guidelines, 2001). On observe, qu'à travers cette définition, le caractère similaire n'est pas assez défini, mais surtout cette directive ne tient pas compte des différences importantes qui peuvent apparaître lors des différents processus de fabrication.

Les directives européennes concernant les biomédicaments et les biosimilaires sont modifiées en 2003, les protéines recombinantes sont décrites comme « une nouvelle classe médicamenteuse » mais sans information supplémentaire (EMA guidelines, 2003). Une mise à jour en 2004 évoque enfin la similarité « *un médicament biologique similaire à un médicament de référence ne répond pas à toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique surtout à cause des caractéristiques du procédé de fabrication* »

(EMA guidelines, 2004). De plus, en 2004, il a été établi un document fondamental sur les recommandations de leur commercialisation: « *les données fournies pour les génériques ne sont pas suffisantes dans le cas des biosimilaires. Il faut prendre en compte la qualité, l'efficacité mais aussi et surtout les modifications affectant le processus de fabrication. De nouvelles directives vont alors être mises en place et seront complétées au cas par cas. Si le biosimilaire ne satisfait pas ces directives, sa demande d'AMM sera rejetée* ». (CHMP/437/04/ 2005).

Depuis Juin 2006, il existe des prérequis à la mise sur le marché :

- La qualité : choix d'une méthode analytique, choix du produit de référence et caractérisation physico-chimique et biologique du biosimilaire.
- Immunogénicité : problème plus récent qui a concerné principalement les érythropoïétines. Les fabricants de biosimilaires sont dans l'obligation de fournir les résultats des études cliniques.
- Aspect clinique et non clinique : choix de standards pour l'évaluation pharmacotoxicologique, pour les études pharmacocinétiques et pour la pharmacodynamie.
- Mise en œuvre de plan gestion de risques.

([http://11 : www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf](http://11:www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf) (EMA guideline, 2006) ([http://12: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf](http://12:www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf) (EMA guideline, 2006) (<http://13:www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf> (EMA guideline, 2007)

En 2008, l'EMA se penche sur l'importance dans le choix du processus de fabrication, le contrôle qualité et n'autorise pas l'extrapolation des données d'une indication thérapeutique à l'autre.

### **2.2.3.2. Les principales remarques des guidelines pour les biosimilaires**

Au terme de huit années de mise en forme, de définition et de modification, voici les principales remarques des guidelines sur les biosimilaires :

- Les classes spécifiques des molécules ont été déterminées.
  - Quand la voie d'administration, la posologie, ou la forme sont différentes : mise-en place d'essais cliniques ou non cliniques.
  - L'approche générique apparaît non appropriée, par rapport à la complexité des structures et/ou production moléculaires.
  - Le concept de biosimilaire peut être appliqué à tous les produits biologiques.
  - La biosimilarité entre la nouvelle molécule et le produit de référence doit être établie à différents niveaux : Qualité/Sécurité/Efficacité.
  - Chaque produit est clairement identifié pour mettre en place un dispositif de pharmacovigilance.
- (Rapport de synthèse du LEEM, 2008).

### **2.2.3.3. Les annexes des guidelines pour les biosimilaires**

Les annexes des recommandations précisent les essais supplémentaires demandés par l'EMA, pour garantir la mise sur le marché de certains biosimilaires. Elles sont réalisées durant la phase IV.

Elles ont été publiées pour l'insuline humaine recombinante (mais en 2012, il n'y a toujours pas de biosimilaires de l'insuline sur le marché français), l'hormone de croissance (GH, Growth Hormone), le facteur de croissance de la granulopoïèse (G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor) et de l'érythropoïèse, (l'EPO, l'époétine) avec des détails spécifiques sur les études réalisées :

- Annexe pour l'insuline : les propriétés pharmacocinétiques des biosimilaires et celles du produit de référence doivent être évaluées dans une étude croisée à dose unique lors d'administration en sous cutanée. Pour conclure sur une équivalence il faut joindre des données pharmacodynamiques, une étude clinique, avec une phase

comparative d'au moins 6 mois, des notifications de pharmacovigilance, pour les questions d'immunogénicité.

- Annexe pour l'hormone de croissance : l'annexe ressemble à celle pour l'insuline sauf que l'étude clinique doit comporter un grand nombre de patients en groupes parallèles pour juger au mieux de l'efficacité thérapeutique entre le biosimilaire et le produit de référence.
- Annexe pour l'EPO : Dans ce cas l'exigence réglementaire est plus stricte, car la molécule est plus complexe que dans les cas précédents. Il faut réaliser au moins deux études cliniques, sur un grand nombre de patients et en groupes parallèles. Des données de sécurité d'au moins 12 mois et réalisées sur 300 patients, traités par biosimilaires sont nécessaires. Cela permet alors la création d'une base de données sécurisée pour exclure au maximum des problèmes d'immunogénicité.

#### **2.2.3.4. Exemple de recommandations en onco-hématologie pour le G-CSF**

- La démarche non clinique comporte des études toxicologiques à dose unique et répétée sur une espèce pendant un mois. Pour la pharmacodynamie, les études in-vitro au niveau du récepteur sur des modèles cellulaires adaptés permettent de mesurer l'activité biologique. Les études pharmacodynamiques in-vivo sont réalisées sur des rongeurs neutropéniques et non neutropéniques pour comparer les effets entre le produit de base et son biosimilaire.
- Le programme clinique en lui-même, tient compte des résultats des études de pharmacocinétique et pour la partie pharmacodynamique le nombre de neutrophiles est le principal marqueur, pour mesurer l'activité du G-CSF. Pour mesurer l'efficacité chez un grand nombre de patients homogènes, on choisira en premier lieu la prophylaxie des neutropénies sévères après chimiothérapie cytotoxique. Le modèle nécessite une chimiothérapie connue pour donner une neutropénie sévère, au cours du premier cycle de traitement. Une étude en groupe parallèle mesure la fréquence et la durée des neutropénies, en comparant le produit de référence et son biosimilaire. Suite à ces études, la comparaison aux autres indications thérapeutiques du produit de référence (Cf. partie 4) pourra être envisagée.

- La sécurité clinique sera mesurée à l'aide d'une étude de cohorte, de patients ayant reçu des doses répétées du biosimilaire, pendant au moins 6 mois et on doit y retrouver les données sur l'immunogénicité (Prugnaud J-L., 2011).

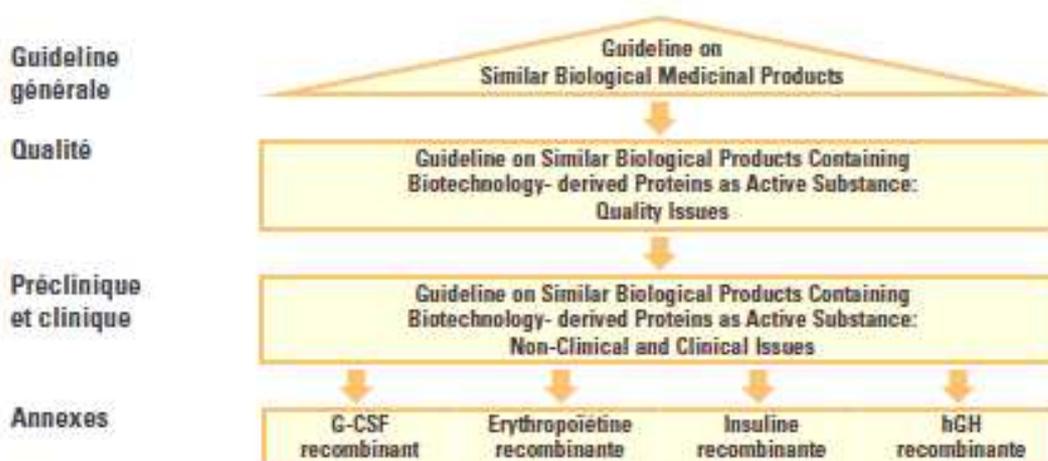


Figure 12: Structure hiérarchique des lignes directrices de l'EMA.

(Source : Ratiopharm, les biosimilaires, les nouvelles options, 2010.)

#### 2.2.4. La traçabilité et le suivi post-AMM des biomédicaments et des biosimilaires

Une fois commercialisé, le médicament biologique comme le médicament chimique reste sous la surveillance de l'AFSSAPS et de l'EMA. Ainsi ces dernières peuvent s'autoriser de réévaluer la balance bénéfique/risque, si cela est nécessaire, notamment par la présence de notifications de pharmacovigilance et de prendre une décision sur les suites de la commercialisation. Depuis 2005, des plans de gestion des risques ont également été mis en place afin de vérifier la sécurité d'emploi de certains médicaments en situation réelle.

### **2.2.4.1. La pharmacovigilance d'un biomédicament**

Pour définir la pharmacovigilance nous allons nous aider du code de la Santé Publique, puis nous démontrerons son rôle important dans le suivi de la commercialisation des biomédicaments et des biosimilaires.

#### **2.2.4.1.1. Définitions du code de santé publique**

Selon le code de la santé publique (Article R.5144-1) « *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'Effet Indésirable (EI) résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.511-1 (définition des différentes sortes de médicaments), des produits mentionnés à l'article L658-11 (insecticides, acaricides et produits pour l'entretien ou l'application des lentilles de contact) et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret n°69-104 du 3 février 1969* ».

« *Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance* » (selon l'article R.5144-19 du code de santé publique).

Progressivement la pharmacovigilance s'est imposée comme une sécurité dans l'emploi des médicaments, afin d'évaluer au mieux le risque d'effet indésirable lié à un médicament.

#### **2.2.4.1.2. Mesure d'un effet indésirable**

Pour quantifier les effets indésirables, ils sont classés par organe et surtout par ordre de fréquence, selon une convention établie :

- EI très fréquent  $>1/10$ .
- $1/100 < \text{EI fréquent} \leq 1/10$ .
- $1/1000 < \text{EI peu fréquent} \leq 1/100$ .
- EI rare  $\leq 1/1000$ .

Pour les biosimilaires et les biomédicaments, certains effets indésirables peuvent mettre plus d'une année à apparaître, voilà pourquoi la pharmacovigilance s'inscrit comme un projet positif à long terme pour ces médicaments, elle assure leur suivi sur le marché français, européen et mondial. Aujourd'hui on sait, grâce à la pharmacovigilance, que les principaux risques liés à l'utilisation de médicaments biosimilaires sont l'immunogénicité et une différence clinique notable (Schellekens H, 2005 et 2008).

Autre point non négligeable cette fois ci pour le biosimilaire, le moindre changement dans le procédé de fabrication peut avoir des conséquences sur le produit final et par ce biais sur les effets provoqués chez le patient. En effet les bases de données cliniques sont limitées sur ces produits, donc les données de sécurité fournies en post-commercialisation sont importantes. Pour donner un exemple concret, ce fut le cas avec un des biosimilaires de l'EPO, commercialisé et pour lequel des patients ont développé par la suite des anticorps responsables d'érythroblastopénie (Casadevall N et al., 2002).

#### **2.2.4.1.3. L'exercice de la pharmacovigilance**

En France, la pharmacovigilance s'exprime à travers la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, l'évaluation des informations et du profil de sécurité d'emploi du médicament, plus ou moins selon les besoins la mise en place d'enquêtes pour évaluer au mieux le risque présenté par le médicament et enfin si cela s'avère nécessaire des mesures correctives sur le médicament.

Comme nous le montre la figure suivante « *La pharmacovigilance comporte: le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R.5144-1 et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.5 144-1* » (selon l'article R.5144-2 du code de santé publique).

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L.5121-20 et R.5121-150 à R.5121-190 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 35 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veillent à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de demander d'éventuelles données incorrectes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Si s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par le mère durant sa grossesse</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3</p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">/s/</p> <p style="text-align: center;">du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants</p>			

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>
<p>Départion de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>

<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang <input type="checkbox"/> indiquer son N°</p> <p>Nom du prescripteur</p>	<p>Numéro de lot du produit</p>
<p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles**  préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES</p>	<p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore réévalué</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

Effacer tout

Imprimer

Figure 13: Fiche de déclaration d'effets indésirables

(Source : site AFSSAPS, Juin 2011.)

Au niveau européen, il existe également une base de données, nommée EUDRAVIGILANCE, qui permet l'amélioration de la pharmacovigilance entre les pays et les autorités compétentes.

Malgré les précautions prises actuellement, il existe encore des défaillances à ce système, au niveau européen et français et des mises à jour ou des propositions de directives sont constamment requises. Ainsi pour les biosimilaires, les mêmes recommandations que pour les médicaments princeps sont demandées, à cela s'ajoute un programme de pharmacovigilance post autorisation de mise sur le marché et il est envisagé également une procédure permettant la déclaration exhaustive des effets secondaires (Samake R, 2009).

#### **2.2.4.2. Le plan de gestion des risques (PGR)**

Il a été mis en place à partir de 2005 afin de mieux caractériser et mesurer les risques liés à l'utilisation d'un médicament, de compléter les données disponibles lors de la mise sur le marché du médicament et aussi de surveiller le bon usage d'un médicament.

Le plan de gestion des risques concerne différents types de médicaments : le biosimilaire, une nouvelle substance active ou le générique si un problème de sécurité a été identifié avec le médicament de référence. Il est déposé avec le dossier AMM. Dans certains cas, comme une demande d'extension AMM ou à la demande des autorités compétentes, un plan de gestion des risques est également demandé. L'AFSSAPS tient à jour une liste des médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (Samake R, 2009) (<http://14 :www.afssaps.fr>).

Pour résumer cette partie, la recherche de la substance active est le premier point dans la mise sur le marché d'un biomédicament ou d'un biosimilaire. On entre ensuite dans la phase de préclinique avec le dépôt de protection du brevet, puis les différentes étapes de la phase clinique avant la commercialisation. L'apparition d'effets indésirables non contrôlés ou mêmes non mesurés à la suite de la mise sur le marché des médicaments, laisse un rôle important à la pharmacovigilance et au plan de gestion des risques. On observe que ces différentes étapes sont nécessaires pour fournir une base de données en termes de sécurité pour la commercialisation.

Le demandeur d'AMM doit fournir 12 mois de données cliniques ainsi qu'un programme de gestion des risques, un plan de pharmacovigilance en accord avec la législation européenne. Il est possible que d'un produit biosimilaire à l'autre les données demandées ne soit pas tout à fait les mêmes. C'est une étude au cas par cas qui doit être réalisée, la comparaison par rapport au générique n'est donc envisageable d'un point de vue réglementaire. Pour ce dernier seules les études de biodisponibilité et de bioéquivalence sont requises.

## 2.3. La réglementation mondiale pour le développement des biosimilaires

D'un point de vue législatif, comme nous l'avons déjà expliqué, les biosimilaires doivent se soumettre à des recommandations réglementaires, différentes selon les pays et plus ou moins détaillés en fonction des produits (Mellstedt et al., 2008).



Figure 14: La réglementation des biosimilaires dans le monde.

(Source LEEM, 2008).

### 2.3.1. Aux Etats Unis (USA)

Pendant de nombreuses années les USA ont présenté un retard important dans l'adoption d'une législation définissant clairement les conditions d'homologation et de commercialisation des biosimilaires ou des « *follow on generics* ». Depuis 2009, la situation s'éclaircit avec la promulgation de la loi *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA). Dans cette sous partie nous allons évoquer les textes américains de référence en matières d'homologation de médicaments.

### **2.3.1.1. FDA (Food and Drug Administration)**

La FDA est l'équivalent américain de l'EMA. C'est un organisme du ministère de la Santé et des services sociaux, il est composé de différents bureaux, appelés centres, comme par exemple le centre d'organisation de médecine vétérinaire, le centre pour la sécurité alimentaire, bureau des affaires réglementaires (<http://www.fda.gov>).

Les examens de demande d'AMM se réalisent au niveau de la FDA par deux centres d'évaluation : CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) et le CDER (center for Drug Evaluation and Research). Dans le cas des biomédicaments et des biosimilaires c'est le CDER qui est plus spécifiquement consulté (Eurostaf, 2007).

Après une analyse des dossiers, la FDA donnera ses recommandations réglementaires, ses « guidelines », qui préconise qu'aux USA le biosimilaire doit comporter la même Dénomination Commune Internationale (DCI) que le produit de référence s'il parvient à démontrer deux exigences : sa biosimilarité avec la substance de référence et d'autre part son interchangeabilité avec la substance de référence.

#### **2.3.1.1.1. La Federal Food Drugs and Cosmetic Act (FDCA)**

Cette loi américaine datant de 1938 définit la procédure d'autorisation de mise sur le marché de médicaments chimiques et de quelques biomédicaments comme l'insuline, le glucagon, la calcitonine et l'hormone de croissance recombinante. C'est une erreur de l'histoire américaine qui a conduit à ce résultat. En effet selon la législation américaine, c'est la loi sur le Public Health Service Act qui doit régir ces médicaments biologiques.

Cette loi a basculé en 1984, avec l'apparition de deux nouvelles « procédures abrégées » de demandes d'autorisation, l'une s'applique aux médicaments génériques et aux produits biologiques couverts par la FDCA et la seconde concerne les modifications apportées à des médicaments déjà sur le marché.

Le fabricant du générique doit montrer que son produit est bioéquivalent au produit de référence et qu'il possède la même biodisponibilité. Il n'a pas non plus l'obligation de fournir des tests cliniques et enfin il peut déposer des demandes d'homologation et réaliser des

essais cliniques dès la fin de la période légale d'exclusivité afin de pouvoir commercialiser son générique dès que le brevet du princeps tombe dans le domaine public.

La seconde procédure a été rendue obligatoire quand une partie des données, fournies par le laboratoire qui demande l'AMM, provient d'études ou de références scientifiques non conduites par le laboratoire lui-même (Eurostaf, 2007).

Ces procédures sont requises par la FDA dans le but de garantir l'efficacité, la sécurité des médicaments.

#### **2.3.1.1.2. Le Public Health Service Act (PHSA)**

Il s'agit d'une loi de 1944 sur la réglementation américaine des produits biologiques, exception faite de ceux qui concerne la FDCA (comme nous l'avons cité précédemment). On y apprend notamment que les tests cliniques ne sont pas obligatoires pour produire des médicaments biologiques similaires, il suffit de se reporter à un guide (publié depuis 1996) qui explique comment faire pour ne pas avoir à soumettre le laboratoire demandeur de nouvelles AMM. Ce guide est écrit par le CBER et le CDER. La seule exigence requise est de pouvoir garantir la pureté, l'efficacité et la sécurité du médicament grâce à la BLA (Biologic License Application).

A travers cette loi, la FDA veut montrer que l'utilisation de la biotechnologie moderne dans la production de médicaments biologiques améliore le rendement, car il y a moins de contaminants, les techniques utilisées sont plus récentes et on définit mieux la protéine thérapeutique utilisée (Eurostaf, 2007).

#### **2.3.1.1.3. Le Biologics Price Competition and Innovation Act**

Cette loi existe depuis peu (2010). C'est une loi qui assure un processus d'homologation des biosimilaires plus court, pour le soumettre à l'approbation de la FDA des biogénériques et des produits biologiques interchangeable. A l'heure actuelle il s'agit de la seule loi américaine qui définit clairement le statut du médicament biologique. Malgré cela il est très difficile d'observer la présence de biosimilaires sur le marché américain qui reste globalement peu favorable à ce nouveau marché (<http://16: www.actinbiotech.com>).

### **2.3.1.2. Les perspectives d'évolution du marché des biosimilaires aux USA**

En 2007, les USA représentaient 60% des ventes mondiales de biomédicaments, malheureusement le manque de réglementation ne permettait pas le développement du marché des biosimilaires (Eurostaf, 2007).

Le cadre légal fut finalement défini en 2010 en s'inspirant pour beaucoup du modèle européen en y intégrant cependant une notion supplémentaire : interchangeabilité. Sans cette notion d'interchangeabilité, le biosimilaire ne pourra prétendre à la même DCI que le princeps, ni au droit à la substitution par le pharmacien sans l'avis du prescripteur, et enfin il ne bénéficiera pas d'une protection de douze mois supplémentaires, protection accordée au premier laboratoire qui prouve l'interchangeabilité entre la substance de référence et le biosimilaire (Prugnaud et al., 2011).

### **2.3.2. Dans le reste du monde**

J'ai choisi dans cette thèse de me restreindre à certains pays (Japon, Chine, Inde, Canada et l'Australie) pour évoquer le cadre réglementaire de ces médicaments. Pourquoi ces pays ? Car ils sont soit le lieu de centres majeurs de production de médicaments génériques dit chimiques ou soit des acteurs clés du marché mondial des biosimilaires.

#### **2.3.2.1. Asie: exemple du Japon, de la Chine et de l'Inde**

Depuis fin 2008, les japonais ont publié un guide concernant la réglementation des biosimilaires, qui pour leur part sont appelés « follow-on biologicals » au Japon.

Un des points important de ce texte est la comparaison entre le produit de référence et le biosimilaire sur des critères de qualité, de sécurité, d'efficacité, etc. On compte aujourd'hui plusieurs approbations pour les biosimilaires : JR-013 (laboratoires pharmaceutiques RJC), érythropoïétine humaine recombinante. En Mars 2009, le processus de réglementation fut simplifié pour faciliter l'arrivée des biosimilaires sur le marché japonais (<http://17 :www.bulletins-electroniques.com/actualites/059/59583.html>).

Aujourd'hui les produits commercialisés au Japon sont : l'EPO, hGH recombinant, les interférons, l'insuline et le G-CSF.

La réglementation est moins stricte en Inde ou en Chine mais surtout moins respectée ce qui a permis la mise en place de copies de médicaments. En Inde, on les appelle « bio-generics ». En Chine, depuis 2002 la législation a été modifiée pour se conformer à l'Accord ADPIC (Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle), malheureusement les textes législatifs sont peu appliqués, l'application des lois de propriété intellectuelle peu respectée et les activités de contrefaçon nombreuses. C'est par ce biais qu'une société chinoise de biotechnologies (S3Bio) a pu réaliser une version biosimilaire de l'érythropoïétine sans avoir à attendre la fin de la période de protection par brevet. En Chine, en ce qui concerne le cadre réglementaire des médicaments génériques il est identique aux standards internationaux c'est-à-dire même voie d'administration, même forme, même dosage,... Dans le cas des biosimilaires, les laboratoires devront prouver aux moyens d'études cliniques que les différences entre le médicament de référence et le biosimilaire ne présentent aucun risque pour le patient en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité (Eurostaf, 2007). En Inde l'année 2005 a marqué un réel tournant sur la législation des médicaments. En effet avant 2005, seuls les procédés étaient protégés pour une durée de sept ans mais pas les produits en eux-mêmes. Ces brevets de protection sont délivrés par *Indian Patent Act*. Seulement comme tout pays émergent, l'Inde a dû se conformer à l'accord ADPIC. C'est ainsi qu'en Janvier 2005, l'Inde adopte une loi sur les brevets qui assure la brevetabilité des produits pharmaceutiques pendant une durée de vingt ans pour tous les produits dont la demande a été déposée à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 1995, pour que la demande soit acceptée l'invention doit être nouvelle pour ne pas gêner l'introduction des médicaments génériques sur le marché. Pour les biosimilaires, il n'y a actuellement pas de réglementation spécifique, ni de loi pour contrôler la recherche clinique ou les essais de médicaments.

L'Inde arrive aujourd'hui à se faire une place dans le marché des biosimilaires car elle offre de faibles coûts notamment pour la conduite d'essais cliniques (volontariat humain) (Eurostaf, 2007).

### **2.3.2.2. Les pays industrialisés : exemple de l’Australie et du Canada**

Dans le cas de l’Australie, lors de la mise sur le marché d’un biosimilaire des réunions de concertation sont requises au préalable pour clarifier les informations reçues (sur le produit, les études cliniques etc.) du laboratoire qui désire produire ce biosimilaire. Suite à cela, il se réfère au TGA (« *Therapeutic Goods Administration* ») qui est globalement très proche des directives de l’EMA ([http://18 : www.tga.gov.au](http://18:www.tga.gov.au))(EU guideline, 2005)).

Pour le Canada, il existe des directives pour approbation du biosimilaire, que l’on nomme dans leur pays « *subsequent entry biologics* », un rapport de synthèse doit être rédigé. Prochainement il est même question de créer des directives supplémentaires concernant chaque catégorie de produits ([http://19: www.hc-sc.gc.ca](http://19:www.hc-sc.gc.ca)).

Pour conclure sur cet axe on remarque que les biosimilaires sont des produits dont la production est coûteuse en termes de temps et d’argent, utilisant des techniques de pointe. Leur législation n’est pas clairement définie dans le monde, ils ne peuvent être autorisés en Europe que par l’EMA et après une procédure centralisée et des études cliniques comparatives à celles du produit biologique de référence, à la différence du médicament générique où seule la bioéquivalence et la biodisponibilité doivent être démontrées. Ces points de comparaison par rapport aux génériques nous permettent de prouver que le biosimilaire doit être considéré comme une spécialité innovante et non « un générique biologique ». On a aujourd’hui, abandonné le terme générique pour les biomédicaments similaires pour laisser place au terme biosimilaire, qui traduit une similarité entre le biomédicament et le biosimilaire mais ne démontre en aucun cas qu’ils sont identiques.

Par contre au même titre que le médicament biologique, le médicament biosimilaire doit satisfaire à une traçabilité post-AMM : à travers la pharmacovigilance et le plan de gestion des risques.

### **3. Les enjeux économiques des biosimilaires**

Bien que les biosimilaires ou les génériques soient en moyenne moins chers que le produit de référence, leurs implantations sur le marché européen et mondial restent difficiles car ils sont limités dans leur action : le biosimilaire est non substituable par le pharmacien de ville alors que le générique fait face à un refus des patients.

#### **3.1. Coût de fabrication**

Le coût de fabrication en soi d'un médicament traditionnel n'est pas élevé, par contre le coût réel de la recherche est difficile à quantifier, aux environs de 2 à 5 millions d'euros, mais le retour sur investissement est rapide. Dans le cas des génériques, ils sont moins chers que le médicament princeps, pour réduire les coûts des génériques, ce sont donc les excipients et les procédés de fabrication qui diffèrent. Néanmoins ceux-ci peuvent fondamentalement modifier la pharmacocinétique du médicament.

La force motrice de développement des biosimilaires est principalement d'ordre financier. En effet la production des biomédicaments est relativement chère par rapport à celle des substances chimiques, pour les raisons que nous avons expliquées précédemment : plateforme de production, complexité des molécules, purification. Il faut compter environ 130 millions d'euros pour le développement d'une spécialité innovante.

Les fabricants pharmaceutiques ont vu dans le générique et le biosimilaire un axe de développement stratégique, à long terme. Tout d'abord en terme d'opportunités de croissance, mais aussi d'amélioration de leurs marges. Malheureusement pour eux, produire un médicament biosimilaire, coûte beaucoup d'argent et de temps au laboratoire, bien plus que pour un générique, un profil de « laboratoire type » se dessine alors, il doit disposer d'investissements possibles à long terme et de connaissances dans les biotechnologies. Les mieux placés dans ce domaine restent les laboratoires génériqueurs.

Cependant les gains d'argent sur un biosimilaire sont moindres que sur un générique, qui est de suite amorti. Pour un biosimilaire, il faut en premier lieu amortir l'important coût de fabrication (Cf. figure 15).

Générique		Biosimilaire	
Coûts de développement	- 1 - 1,5 million €	Coûts de développement	- 50 - 100 millions €
Durée de développement	- 3 ans	Durée de développement	- 6 - 9 ans
Etudes cliniques:	Etude de bioéquivalence	Etudes cliniques:	Phase I et III, (IV)

Figure 15: Durée et cout de développement d'un biosimilaire par rapport au générique.

(Source : Ratiopharm, les biosimilaires, une nouvelle option, 2010).

### 3.1.1. Rentabilité pour les laboratoires pharmaceutiques

Comme nous l'avons déjà précisé pour produire un biosimilaire, il faut beaucoup de moyens et être à la pointe des technologies. Un profil de laboratoires se dessine donc clairement et ils ont démarré leur développement de biosimilaires dès les années 2000, même si l'homologation du premier biosimilaire n'aura lieu qu'au milieu des années 2000, en Australie. Ces laboratoires qui souhaitent développer des biosimilaires ont besoin de lourds investissements et de longues perspectives de développement (à l'heure actuelle entre 5 et 10 ans). C'est donc évident que le financement d'une telle activité n'est possible que pour de « gros laboratoires ».

#### 3.1.1.1. Le profil type des laboratoires pharmaceutiques

Le profil le plus rencontré est celui des laboratoires génériqueurs qui investissent le marché des biosimilaires, on y retrouve Teva (Israël, numéro 1 mondial sur le marché du générique) qui présente à l'heure actuelle sur le marché TEVAGRASTIM® et qui a récemment racheté Ratiopharm (Allemagne, numéro 5 mondial sur le marché du générique), acteur tout aussi important dans la production de biosimilaires, Sandoz Novartis (Suisse, numéro 2 mondial sur le marché du générique) qui fut le premier laboratoire à obtenir une AMM pour le biosimilaire OMNITROPE®. On retrouve aussi Hospira-Stada, laboratoire principalement présent en milieu hospitalier, qui développa RETACRIT® et obtint une AMM en 2007. (Berthier, 2009).

Il existe également des laboratoires qui ne souhaitent pas pour le moment communiquer sur un éventuel développement de cette activité, comme les laboratoires Biogaran, Servier, Winthrop (Eurostaf, 2007).

Lors du développement d'un biosimilaire, la concurrence entre les différents laboratoires laisse envisager une baisse des prix des produits, mais faible, souvent de l'ordre de 10 à 30%. Cette faible baisse du prix des produits s'explique par différents coûts additionnels de procédures (pharmacovigilance, le PGR, le changement de traitement du patient,...). Cette diminution du prix reste toutefois très intéressante pour les payeurs car les médicaments biosimilaires sont des produits chers. Il faut noter que pour un générique de médicaments chimiques la remise sur le prix est souvent de l'ordre de 17% avec une qualité supplémentaire que ne possède pas le biosimilaire : la bioéquivalence (Prugnaud et al.,2011).

A l'égard des prix unitaires élevés des biomédicaments princeps, les biosimilaires offrent des gisements d'économies plus qu'importants.

### **3.1.1.2. Les principaux atouts de vente**

Le premier argument mis en avant par ses laboratoires est le coût, le prix d'un générique et d'un biosimilaire est réduit d'environ 30% par rapport aux médicaments princeps. Pour illustrer cet exemple, le laboratoire avait recours au début, lors de la sortie d'un médicament générique, à la publicité comparative en terme de coût de traitement et non en terme de nouveauté thérapeutique. Par ailleurs, les produits comparés doivent être de même nature, pour ne pas introduire une concurrence déloyale. La commission chargée du contrôle et de la diffusion de recommandations sur le bon usage du médicament considère que la publicité comparative peut concerner deux produits ou plus, sous leur nom de marque , sous leur DCI lorsque la marque est identifiable, qu'il s'agisse de produit de même classe thérapeutique ou, plus généralement de produits de classes chimiques différentes mais à même visée thérapeutique.

De nos jours les visiteurs médicaux-pharmaceutiques, ne se concentrant plus uniquement sur les médecins, mais visent aussi les pharmaciens. Ils leurs parlent du chiffre d'affaires réalisé par le princeps sur une année et donc du potentiel de leur générique si la substitution est efficace. Alors que pour le médecin est mis en avant le contrôle des dépenses de la santé (Eurostaf, 2007).

Autre point non négligeable mis en avant par certains laboratoires génériqueurs est la commercialisation de leurs génériques sous noms de fantaisie. En effet il est plus facile pour un médecin de prescrire un générique sous son nom de fantaisie que de prescrire en DCI. En plus le laboratoire n'aura pas la garantie que la prescription du médecin fasse ressortir à la pharmacie son laboratoire et pas un concurrent. De ce fait les laboratoires comme PFIZER, avec le Practazin Gé (retiré du marché en 2009, pour être remplacé par Spironolactone-altizide Pfizer), comme BAILLEUL-BIORGA, avec la Toléxine Gé (Doxycycline), ou encore MENARINI France avec le Diactane Gé (Naftidrofuryl) etc. ont opté pour cette alternative.

Malgré cela la publicité, qu'elle soit classique ou comparative reste l'argument de choix auprès du médecin et maintenant aussi du pharmacien pour mettre en avant et dynamiser un générique.

### **3.1.2. Les nouveaux axes thérapeutiques**

Depuis plus de dix ans, le marché des médicaments biotechnologiques ne cesse de croître. Il était estimé à 65 milliards de dollars en 2006, puis à 71 milliards de dollars en 2008 et aujourd'hui il progresse d'environ 17% par année, ce qui représente en moyenne le double de la croissance réalisée par l'ensemble du marché pharmaceutique mondial. Ceci est dû à la présence de nouvelles maladies, de nouveaux symptômes, pour lesquels les biomédicaments représentent une nouvelle alternative, on pense tout particulièrement à l'oncologie, aux maladies génétiques, etc. Les biomédicaments sont capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits par un médicament de classe chimique.

On peut comparer cette progression à celle du marché des génériques. En effet à l'heure actuelle ce sont les deux marchés les plus attractifs en termes de croissance. Le biosimilaire se situant à la croisée de ces deux marchés est donc un atout pour l'avenir. Il permettra d'apporter des traitements innovants pour de graves pathologies, mais il aura recours à des dépenses pharmaceutiques moins onéreuses (Eurostaf, 2007).

Actuellement en France, 3 familles de biosimilaires sont commercialisées : les EPO, les G-CSF et les hormones de croissance. Dans un futur proche, les anticorps monoclonaux feront leur apparition sur le marché français.

Au vu des nombreux brevets qui sont ou qui vont tomber dans le domaine public, exemple sur l'année 2007, 13 brevets sont arrivés à échéance, les génériqueurs évaluent leur marché potentiel à 23 milliards de dollars, à travers le monde. Pour information, voici quelques exemples d'expirations de brevets des produits issus des biotechnologies :

- REBIF® : traitement de la sclérose en plaques, date expiration du brevet 2010 (source : Leem)
- ENBREL® : traitement de la polyarthrite rhumatoïde, date expiration du brevet 2012 (source : Biotechnology Healthcare)
- HERCEPTIN® : utilisé en oncologie, date expiration du brevet 2013 (source : Biogenetics/Policy Briefing Series)
- ARANESP® : traitement de l'anémie, date expiration du brevet 2014 (source : Biotechnology Healthcare)

On constate que de nombreuses maladies vont être, dans un futur proche, confrontées à l'arrivée des biosimilaires (Eurostaf, 2007).

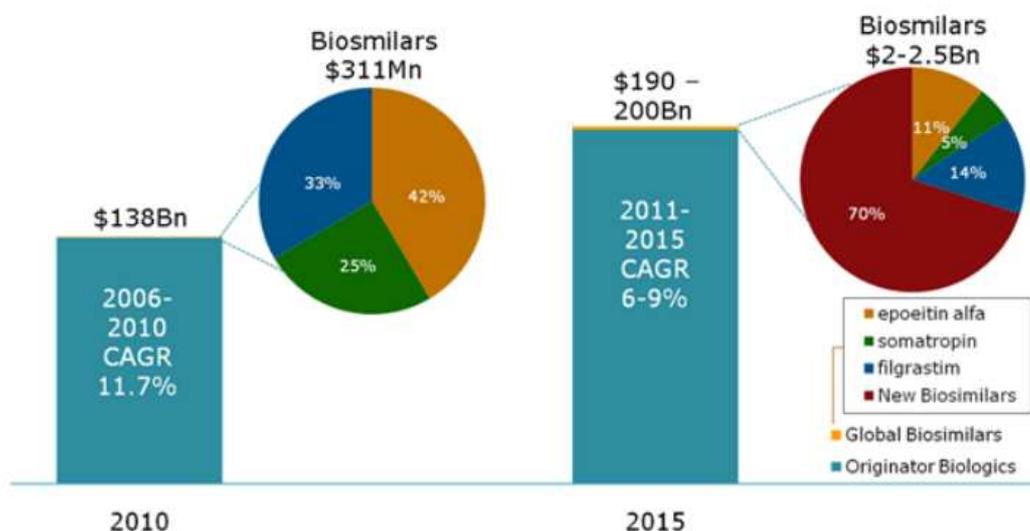


Figure 16: Estimation des dépenses mondiales des produits biologiques en 2015.

(Source: IMS Institute for Healthcare Informatics; MIDAS décembre 2010.)

On remarque que les dépenses pour les biosimilaires devraient atteindre 2 à 2,5 milliards en 2015 contre actuellement 311 millions. Cette progression sera accentuée par la nouvelle législation entrée en vigueur en 2010 aux Etats-Unis, qui facilite l'approbation du biosimilaire, l'arrivée de nouveaux biosimilaires, comme les anticorps monoclonaux, la mise en place

d'une législation claire et concise, avec une reconnaissance mondiale dans les pays comme la Chine, l'Inde, le Brésil, etc.) (Cf. figure16).

## **3.2. Barrière à l'entrée sur le marché des biosimilaires**

Le pharmacien de ville ou hospitalier n'est pas en droit d'établir la substitution entre le biomédicament et son biosimilaire et c'est souvent les laboratoires génériqueurs de molécules chimiques qui se lancent dans le pari de la biosimilarité. Cette sous partie met en avant les difficultés que le biosimilaire peut rencontrer lors de sa mise sur le marché français.

### **3.2.1. Freins des laboratoires producteurs des produits princeps**

Les laboratoires qui investissent en recherche et développement ont considéré l'apparition des biosimilaires comme une menace aux innovations, du fait de l'érosion des prix et des marges. Ainsi, certains laboratoires pour protéger leurs produits d'innovation d'éventuelles copies et sauvegarder leurs parts de marché optent pour une stratégie défensive face aux génériques.

Les stratégies les plus couramment utilisées pour les médicaments chimiques sont de les fabriquer eux-mêmes à coût plus faible, de produire l'autogénérique (cela signifie fabriquer le générique de sa propre molécule), d'étendre son marché en le commercialisant directement aux consommateurs et non plus seulement auprès des médecins, cela se nomme le « switch OTC » ou encore aligner le prix du princeps à celui du générique (Montastruc J.L et al., 1999) Il existe d'autres techniques beaucoup moins réglementaires comme le gain de temps : le laboratoire producteur du produit princeps peut modifier la synthèse chimique, valoriser un savoir-faire de production, travailler une forme galénique qui posera des problèmes de bioéquivalence, etc. (Pierrin- Lépinard S et al.,1995).

Pour les biomédicaments, la compétition des parts de marché se joue à l'hôpital. Dans ce cas la plus courante et illicite des stratégies qui peut se mettre en place est une baisse des prix des biomédicaments par anticipation (avant la sortie du biosimilaire). Cela a pour but de freiner l'intérêt pour un laboratoire de produire le biosimilaire, qui devra lui aussi le vendre à moindre coût et donc diminuer sa marge (Prugnaud et al., 2011).

### **3.2.2. Une DCI parfois différente**

Il est possible pour le biosimilaire d'avoir la même DCI que le biomédicament de référence à condition que la biosimilarité soit prouvée avec des études cliniques, pharmacodynamiques et toxicologiques, comme nous l'avons expliqué précédemment. Contrairement aux génériques ce n'est pas une obligation pour le biosimilaire de présenter la même DCI que le produit de référence. Par exemple aujourd'hui on trouve sur le marché français différentes EPO : EPREX® (époétine alpha) et RETACRIT® (époétine zêta).

### **3.2.3. Les limites du droit à la substitution**

Aujourd'hui du choix de la thérapeutique pour un patient à la délivrance du médicament que ce soit à l'officine de ville ou à l'hôpital, tout s'organise autour de la DCI. En effet cette DCI facilite le travail des professionnels de santé, entretient la communication entre le milieu hospitalier et la ville, entre différents pays etc.

On lui trouve pourtant certaines limites, aussi bien pour princeps versus génériques que pour biomédicament versus biosimilaires.

#### **3.2.3.1. Les molécules princeps et les génériques**

Pour donner un générique à un patient en ville, il est possible de substituer le princeps par un générique ou un générique par un autre générique sans demander l'avis au prescripteur ou alors deuxième possibilité si le prescripteur prescrit lui-même en DCI.

En France dans le cas des génériques, la substitution automatique par le pharmacien de ville est autorisée, notamment par souci d'économie pour la sécurité sociale, puisque économie de coût de production, malgré des marges plus intéressantes des laboratoires (environ 19% contre 5 à 10% pour le princeps). Ainsi au-delà de la santé il s'agit d'un problème politique et économique.

### **3.2.3.2. Les Biomédicaments et les biosimilaires**

Pour le biosimilaire, à l'heure actuelle la substitution n'est pas autorisée ni même envisagée en pharmacie de ville ou à l'hôpital, tout simplement car la DCI n'est souvent pas la même que pour le biomédicament et cela risque de compromettre le programme de sécurité et de pharmacovigilance. En effet les patients pourraient se voir administrer plusieurs médicaments biologiques, au cours d'une même thérapie, ce qui apporterait plus de difficultés pour détecter un lien de cause à effet entre un effet indésirable et un médicament, requête formulée par l'AFFASPS (Berthier, 2008).

Pour ce faire en Europe on compte sur la formation apportée aux médecins et aux pharmaciens pour ne pas substituer. Cette requête a été renforcée par une loi du 27 Février 2007, qui explique que la substitution automatique est interdite pour le biosimilaire. Le biosimilaire n'est pas substituable car il n'est pas inscrit sur la liste des génériques (Roger, 2010).

Par contre, pour envisager une substitution par le prescripteur hospitalier, il est plus judicieux pour les laboratoires que le biosimilaire porte la même DCI que le biomédicament, cela leur permet de mettre en avant les recherches faites pour prouver la biosimilarité. Par exemple pour les EPO plusieurs sont commercialisées sous époétine alpha, on trouve EPREX® pour le biomédicament de référence et BINOCRIT® pour le biosimilaire. Il sera donc plus facile pour un médecin hospitalier d'initier un traitement avec un biosimilaire que de le substituer après avoir commencé le traitement avec la substance de référence. Mais la substitution restera tout de même possible, par le médecin hospitalier si elle est bien encadrée (Berthier, 2008) (Prugnaud et al., 2011).

Tout changement nécessitera une nouvelle ordonnance par un médecin hospitalier. (Mellstedt et al., 2008). A l'heure actuelle, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et la France interdisent la substitution en Europe (Covic et al., 2008).

Un des freins non négligeable de la substitution du biomédicament par le biosimilaire est aussi la peur et l'espoir que celui-ci apporte, de par le manque de recul dont nous bénéficions actuellement.

### **3.2.3.3. L'interchangeabilité : une solution à envisager pour les biosimilaires**

Le contexte de non substitution du biosimilaire a fait place à un nouveau terme : l'interchangeabilité. Elle se définit comme l'aptitude d'une entité à être utilisée sans modification à la place d'une autre pour satisfaire aux mêmes exigences. Concrètement dans le domaine du médicament, cette notion n'existe pas encore en Europe, car comme nous venons de l'expliquer le biosimilaire ne présente pas encore assez de recul pour lever tous les doutes sur son utilisation. Par contre aux USA, ce concept d'interchangeabilité a vu le jour avec le plan Santé OBAMA en Mars 2010. Il est important de préciser que cette notion n'est utilisée que pour le biomédicament et le biosimilaire.

Selon la réglementation en vigueur actuellement, un biosimilaire suit les mêmes conditions de prescription et de délivrance que son référent (princeps). La prescription de ces médicaments biologiques, biomédicaments ou biosimilaires ne peut se faire en DCI, mais s'effectue sous leur nom commercial.

L'interchangeabilité est actuellement déconseillée pour des patients déjà sous biomédicaments et qui nécessitent un suivi particulier en terme de sécurité et de pharmacovigilance, mais elle reste envisageable pour de nouveaux patients. En 2011, seulement 10% des prescriptions de médicaments biologiques sont en faveur du biosimilaire (Rapport d'expertise de l'AFSSAPS, 2011).

A l'arrivée des biosimilaires sur le marché, l'hôpital et par ce biais la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) ont mis en place des critères particuliers pour l'interchangeabilité du produit de référence avec son biosimilaire, en prenant bien soin des AMM obtenues pour chacun des deux produits.

Pour les biomédicaments et les biosimilaires les critères imposés par le COMEDIMS sont la mise en place d'une procédure en cas de substitution et la mise en place de recommandations médicales lors de ce changement. Pour élaborer ces critères, le COMEDIMS se base sur les données RCP fournies lors de la procédure centralisée, les données scientifiques émises par EMEA et sur des caractéristiques du produit lui-même : la forme pharmaceutique, la voie administration, la posologie, le prix, etc. (Prugnaud et al, 2011).

Encore une fois, l'interchangeabilité sera effectuée au cas par cas si l'hôpital décide d'intégrer dans son livret thérapeutique les biosimilaires.

Pour promouvoir une meilleure image aux biosimilaires, il est envisagé dans un premier temps la création d'un « répertoire de groupes biosimilaires », pour suivre son homologue (le répertoire des groupes génériques). Ce qui faciliterait le travail du médecin, du pharmacien et aussi des autorités de santé (Samake,2009).

Dans un second temps, cela concerne les patients déjà sous traitements de médicaments biologiques et pour qui la substitution reste délicate notamment par souci de suivi de ces médicaments, de sécurité et de pharmacovigilance. Pour leur cas il est envisagé un code barre européen, qui présenterait le nom du médicament, son lot et sa date de péremption, cela permettrait une traçabilité plus efficace et une meilleure gestion de la pharmacovigilance (Prugnaud et al., 2011).

### **3.3. Coût pour les organismes payeurs**

En France, les dépenses de santé augmentent d'années en années. Ce qui s'explique par le vieillissement de la population ou encore l'amélioration de la qualité de vie. De nombreux patients se trouvent aujourd'hui avec des prises en charges au niveau de la Sécurité Sociale à 100%. En 2008 neuf millions de français sont déclarés en ALD (Affection de Longue Durée).

#### **3.3.1. Evolution des dépenses de santé**

Pour quantifier les dépenses de santé, il existe plusieurs méthodes d'analyse des coûts. Ces méthodes diffèrent si l'on se trouve en milieu hospitalier ou en pharmacie de ville, en effet un malade hospitalisé ne bénéficie pas tous les jours du même traitement, il est donc nécessaire de faire le calcul du coût par journée d'hospitalisation (Beresniak A.et al., 2001).

Il a été démontré que plus un pays possède de richesses plus ses dépenses de santé sont conséquentes, c'est-à-dire que le PIB (Produit Intérieur Brut) et l'augmentation des dépenses

de santé devraient croître à la même vitesse, or ce n'est pas le cas le PIB croît moins rapidement que les dépenses de santé. Les principales raisons qui peuvent expliquer cette augmentation des coûts sont l'apparition de nouvelles techniques qui engendrent des qualifications supplémentaires, le développement de nouveaux médicaments issus des technologies de pointe (comme le biosimilaire, etc.), l'augmentation de demandes de contrats d'assurances maladie par des assureurs privés, le taux de vieillissement croissant, évolution des modes de vie (qui peuvent être vecteur de maladie par exemple), le développement du gaspillage, l'augmentation de maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitements, etc.(Beresniak A.et al., 2001).

Il faut donc organiser ces dépenses de santé et faire des choix sur certains programmes de santé à venir, aussi bien au niveau de la thérapeutique que du diagnostic. Il faut apprendre à gérer au mieux ces coûts.

### **3.3.2. L'hôpital : atout pour le biomédicament et le biosimilaire**

#### **3.3.2.1. Le contexte actuel**

Le calcul du coût par malade est assez précis, il est soumis à une classification : les Groupes Homogènes de Séjours (GHS). Cette classification est établie en fonction de la maladie, du stade d'évolution et des alternatives aux traitements.

Le marché des médicaments à l'hôpital fonctionne sur le système des appels d'offres, effectué sur des périodes définies par le milieu hospitalier (un an ou plus). Une fois la décision prise de travailler avec un biomédicament (princeps ou générique), le pharmacien devra assurer la continuité des approvisionnements et le management des achats pendant l'année. Cette réglementation pour les achats hospitaliers assure un équilibre financier.

Chaque année à l'hôpital se pratique le choix des médicaments qui seront retrouvés dans le livret thérapeutique, c'est-à-dire que pour une pathologie donnée, un ou deux médicaments d'une classe thérapeutique sont approuvés (en fonction de l'AMM). Cette décision est prise au sein d'un comité : le COMEDIMS.

### **3.3.2.2. Compétition au sein du marché hospitalier**

Les biomédicaments sont des médicaments soit à usage hospitalier, soit à prescription initiale hospitalière, c'est pour cette raison que les industriels défendent leur médicament à l'hôpital, cela leur permet par la suite de couvrir une plus grosse part du marché. Dans le premier cas ils auront l'intégralité du marché, dans l'autre cas ils assureront la part de marché en traitement ambulatoire.

### **3.3.3. Coût pour la sécurité sociale**

Ainsi en 2008, en France, les dépenses courantes de santé s'élevaient à 215 milliards d'euros (selon le site [hopital.fr](http://hopital.fr)). Le déficit de la sécurité sociale ne faisant que croître, il sera impératif pour sa continuité que celle-ci trouve des solutions pour y remédier. La création de médicaments moins chers dans le cas de pathologies chroniques et longues pourrait être une alternative.

Les biomédicaments concernent principalement des pathologies chroniques avec des traitements au long terme voire à vie. Aux traitements médicamenteux s'ajoutent l'éducation thérapeutique du patient ainsi que la mise en place de contrôles biologiques et médicaux récurrents. Ainsi par exemple, dans le cas d'un patient diabétique, le traitement par insuline ne peut être arrêté et des contrôles journaliers de la glycémie sont effectués et au moins une fois par année des contrôles des différentes fonctions biologiques: suivi par un ophtalmologiste, par un néphrologue, etc.

Ce suivi nécessaire et important a un coût pour la sécurité sociale. Cette dernière a donc un intérêt à la mise en place de la substitution des médicaments très coûteux. Encore une fois le manque de législation à l'égard de ces biomédicaments fait que la sécurité sociale ne peut modérer ses dépenses sur ces molécules. A l'inverse pour les médicaments génériques, elle possède une marge de manœuvre plus importante.

Cependant, la sécurité sociale peut tout de même trouver des avantages à ces médicaments :

- Des traitements mieux ciblés pour la pathologie, donc moins de médicaments « inutiles ».
- Des nouvelles armes thérapeutiques plus efficaces pour des maladies mal ou non traitées.
- Des traitements moins lourds.
- Une réduction du coût relatif aux soins de santé, avec une diminution des séjours d'hospitalisation.

Pour conclure sur cette partie, nous avons observé que les biosimilaires présentent encore des différences avec le concept « générique ». Il est impossible notamment de parler de substitution dans le cadre de la délivrance de biosimilaires à la différence des génériques. Par contre on peut aussi leur trouver un point commun : leur fabrication est moins onéreuse que pour les molécules princeps et ils bénéficient tous deux d'une campagne de promotion commerciale importante.

## **4. Les biomédicaments et les biosimilaires dans la pratique officinale**

Nous allons nous intéresser aux trois biomédicaments, disponibles en France, qui possèdent à l'heure actuelle un ou plusieurs biosimilaires. Il s'agit des biomédicaments : EPREX<sup>®</sup>, NEUPOGEN<sup>®</sup> et GENOTONORM<sup>®</sup>. Après avoir défini la fabrication complexe d'un biosimilaire et abordé la législation le concernant, nous allons dans cette partie mettre en avant l'aspect thérapeutique et comparer la molécule de référence, dite « biomédicament » avec le biosimilaire.

### **4.1. Les médicaments biosimilaires en Europe**

Depuis 2006, quatorze médicaments biosimilaires ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Ces biosimilaires concernent quatre substances actives : Epoétine alpha, Epoétine zêta, Filgrastim et Somatropine. A travers le tableau 2, on peut observer les dates d'autorisation de mise sur le marché. On peut aussi remarquer qu'un médicament biosimilaire ne porte pas le même nom de spécialité d'un pays à l'autre. Par exemple, le groupe STADA a commercialisé en 2008 sous l'appellation SILAPO<sup>®</sup>, l'époétine zêta en Allemagne et RETACRIT<sup>®</sup> en France.

<b>Biosimilaires</b>	<b>Molécule active</b>	<b>Date AMM</b>	<b>Domaine d'Indications</b>
ABSEAMED®	Epoétine alpha	28/08/2007	Cancérologie et Hématologie
SILAPO®	Epoétine zêta	18/12/2007	
RETACRIT®	Epoétine zêta	18/12/2007	
BINOCRIT®	Epoétine alpha	28/08/2007	
EPOETIN ALFA HEXAL®	Epoétine alpha	28/08/2007	
VALTROPIN®	Somatropine	24/04/2006	Endocrinologie
OMNITROPE®	Somatropine	12/04/2006	
RATIOGRASTIM®	Filgrastim	15/09/2008	Cancérologie et Hématologie
FILGRASTIM RATIOPHARM®	Filgrastim	15/09/2008	
ZARZIO®	Filgrastim	06/02/2009	
NIVESTIM®	Filgrastim	08/06/2010	
FILGRASTIM HEXAL®	Filgrastim	06/02/2009	
BIOGRASTIM®	Filgrastim	15/09/2008	
TEVAGRASTIM®	Filgrastim	15/09/2008	

Tableau 2: Les biosimilaires autorisés en France en 2012.

(Source AFSSAPS)

Les laboratoires pharmaceutiques travaillent encore à ce jour sur d'autres molécules actives qui pourraient potentiellement donner des biosimilaires dans les années à venir. Par exemple le MABTHERA® (Rituximab) qui est un anticorps monoclonal anti CD-20, qui cible les lymphocytes B, utilisé dans le traitement du lymphome non-Hodgkinien, la polyarthrite rhumatoïde et la leucémie lymphoïde chronique.

D'autres classes thérapeutiques comme les insulines ou les interférons ont été proposées mais ont actuellement subi un motif de rejet de la part de la CHMP européenne, pour la mise sur le marché de biosimilaires.

Pour les interférons le problème actuel est leur immunogénicité avec production d'anticorps anti-IFN. Il existe une différence significative entre le biomédicament de référence et le biosimilaire, ils ne sont donc pas considérés comme interchangeables. Les essais cliniques en 2008, chez des patients, atteints de maladie infectieuse comme l'hépatite C, montrent un risque accru de rechute dû à la présence de ces anticorps neutralisant (Mellstedt H. et al., 2008).

Pour les insulines les guidelines de l'EMA sont publiés depuis 2006, cependant en 2007, lorsqu'un laboratoire s'est lancé dans le projet, la CHMP lui a demandé des informations supplémentaires, dans un délai de temps fixé. Passé ce délai et en absence de ces informations, le CHMP a refusé la demande d'AMM (<http://20 :www.pharmaceutiques.com>).

## **4.2. Cas de l'époétine**

Les deux types époétines présentent actuellement en France dans des médicaments biosimilaires sont : époétine alpha ( $\alpha$ ) et époétine zêta ( $\zeta$ ). A travers cette partie nous allons montrer les similitudes et les différences de ces époétines face à l'érythropoïétine.

		Biomédicament	Biosimilaires	
		EPREX®	RETACRIT®	BINOCRIT®
Molécule		Epoétine $\alpha$	Epoétine Zêta	Epoétine $\alpha$
Administration		Sous cutanée et intraveineuse  Intraveineuse		
Forme galénique		Solution injectable en seringue prête à l'emploi Solution prête à injecter		
Dosage		1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 8000UI, 10 000 UI 20 000UI, 30 000UI et 40 000 UI	1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 8000UI, 10 000UI et 40 000 UI	
Effets indésirables		Augmentation pression artérielle, éruptions cutanées, thromboses veineuses et symptômes pseudo-grippaux. Risque d'érythroblastopénie.		
Contre-indications		Hypersensibilité à la substance active, hypertension non contrôlée patients avec antécédents d'érythroblastopénie.		
Principales Indications	communes	Traitement de l'anémie liée à une insuffisance rénale chronique Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale Traitement de l'anémie des patients cancéreux sous chimiothérapie		
	spécifiques	Diminution des besoins transfusionnels en chirurgie orthopédique Programme de transfusion autologue		

Tableau 3: Les EPO biosimilaires.

### 4.2.1. Erythropoïèse

L'érythropoïèse est un processus qui conduit à la production de globules rouges, appelés érythrocytes, à partir d'une cellule souche multipotente.

#### 4.2.1.1. Physiologie de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse s'effectue dans deux compartiments de l'organisme : le secteur médullaire, c'est-à-dire dans la moelle osseuse et l'autre partie dans le sang (Cf. figure 17) :

- Dans le secteur médullaire : la cellule souche multipotente se différencie en CFU-GEMM (Colony Forming Unit Granocytaire, Erythrocytaire, Monocytaire, Mégacaryoblastique) qui correspond à la cellule souche myéloïde et cette cellule souche multipotente se différencie également en cellule souche lymphoïde, comme nous le montre la figure 17, mais nous allons seulement évoquer la différenciation du CFU-GEMM, que l'on nomme également progéniteur. Cette cellule va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés : BFU-E (Burst Forming Unit) et CFU-E (Colony Forming Unit). Pour les cellules suivantes, qui sont différenciées et morphologiquement identifiables on ne parlera plus de progéniteurs mais de précurseurs, elles perdent ainsi toute capacité d'auto-renouvellement. Le précurseur le plus immature est le Proérythroblaste (PE). Lors de la division et de la maturation on observe différents précurseurs : Erythroblaste Basophile (EB), Erythroblaste Polychromatophile (EP) et l'Erythroblaste Acidophile (EA). Les modifications morphologiques liées à la maturation sont : la diminution de la taille cellulaire, la diminution du rapport nucléo-cytoplasmique, la disparition des nucléoles et la condensation de la chromatine.
- Dans le sang : au stade de réticulocyte, le noyau de l'érythroblaste acidophile a été expulsé. Le réticulocyte quitte alors la moelle osseuse pour passer dans la circulation sanguine, il va subir encore quelques modifications de taille et de volume en trois jours ainsi que la perte de ses ribosomes et mitochondries pour donner naissance à une hématie mature, que l'on appelle aussi un globule rouge. La durée de vie d'un globule rouge est estimée à 120 jours (Marieb et al., 2006).

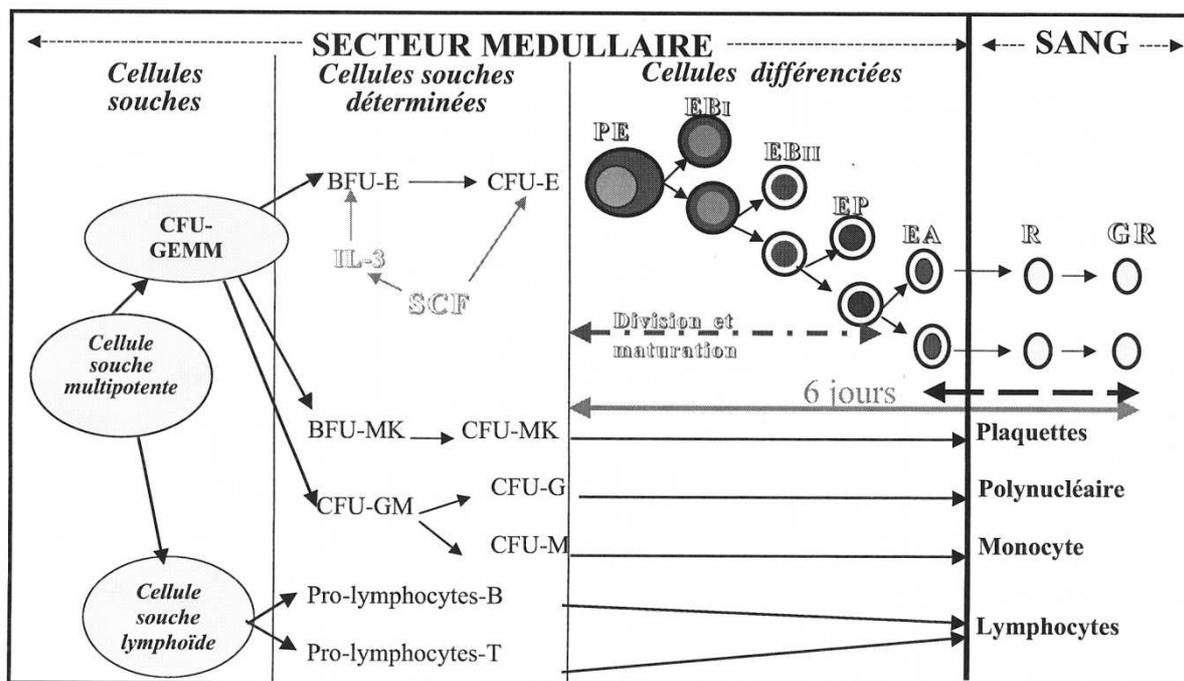


Figure 17: Erythropoïèse.

(Source : Calcagno F. et al., 2004)

#### 4.2.1.2. Un facteur de croissance spécifique : l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une hormone stimulant la production de globules rouges dans la moelle osseuse. C'est un facteur de croissance spécifique qui régule l'érythropoïèse. L'érythropoïétine est synthétisée au niveau du rein (90%) et faiblement par le foie (10%). Cette substance est indiquée dans le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux ou dans certains cancers (Willoquet G., et al., 2011).

#### 4.2.1.2.1. Structure moléculaire de l'EPO

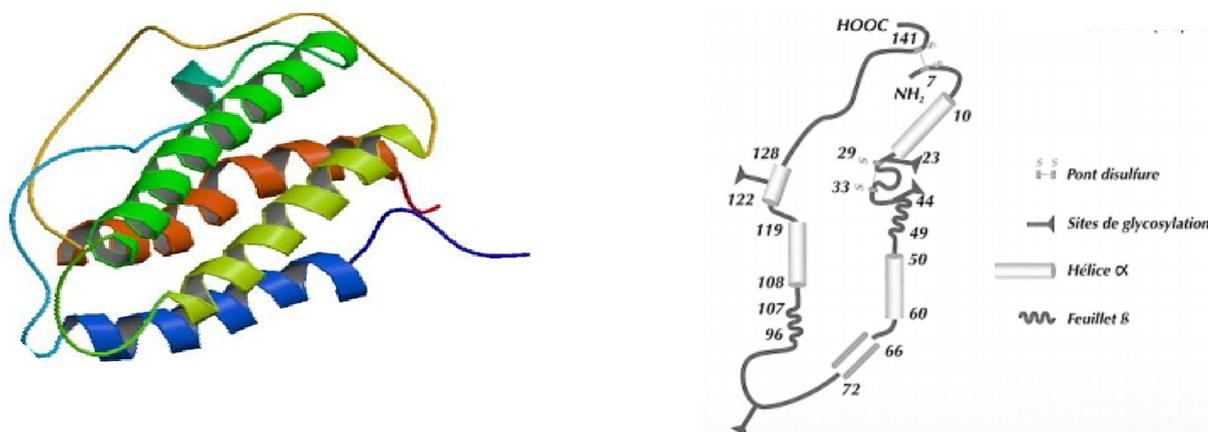


Figure 18: Représentation spatiale de l'érythropoïétine humaine.

(Source : laboratoire JANSSEN-CILAG).

Il s'agit d'une glycoprotéine de structure globulaire. Le gène de l'érythropoïétine est présent sur le chromosome 7, il va coder pour une protéine de 193 acides aminés, qui par clivage du peptide signal de 27 acides aminés, conduit à la formation d'une protéine de 166 acides aminés (Cf. figure 18).

De plus il y a trois sites de N-glycosylation sur les asparagines en position 24, 38 et 83, un site d'O-Glycosylation sur la sérine en position 126, cela assure l'activité biologique de l'EPO et sa stabilité.

#### 4.2.1.2.2. Mécanisme d'action de l'EPO

Cette hormone d'origine rénale a pour organe cible la moelle osseuse et plus particulièrement les progéniteurs : BFU-E et CFU-E qui possèdent tous deux des récepteurs à l'érythropoïétine. Les récepteurs présents sur CFU-E sont plus nombreux et plus significatifs que sur BFU-E. Le récepteur de l'érythropoïétine est une cytokine, son activation entraîne une phosphorylation des protéines et une cascade de signaux intracellulaires par l'intermédiaire des voies JAK/STAT (Dombret, 1996). En se liant à ces récepteurs, l'érythropoïétine assure à ces cellules survie, prolifération et différenciation. A ce niveau, l'EPO agit en synergie avec le Stem Cell Factor (SCF). Le SCF est également un facteur de croissance érythropoïétique, il est synthétisé au niveau de la moelle osseuse, son rôle est

moins bien connu, il agirait plus en amont que l'EPO et favoriserait ainsi la survie et la prolifération des précurseurs érythroïdes (Lévy, 2008).

#### 4.2.1.2.3. Régulation de la synthèse l'EPO

L'érythropoïétine est synthétisée et libérée par le rein en fonction du taux circulant de globules rouges. Lors de la diminution de taux d'érythrocytes il y a moins d'apport d'oxygène aux cellules rénales, on parle d'hypoxie tissulaire, il y a alors production d'EPO et par conséquent on augmente la production de globules rouges (Dombret H.,1997).

A l'inverse l'oxygénation tissulaire exercera un rétrocontrôle négatif sur la production de cette hormone.

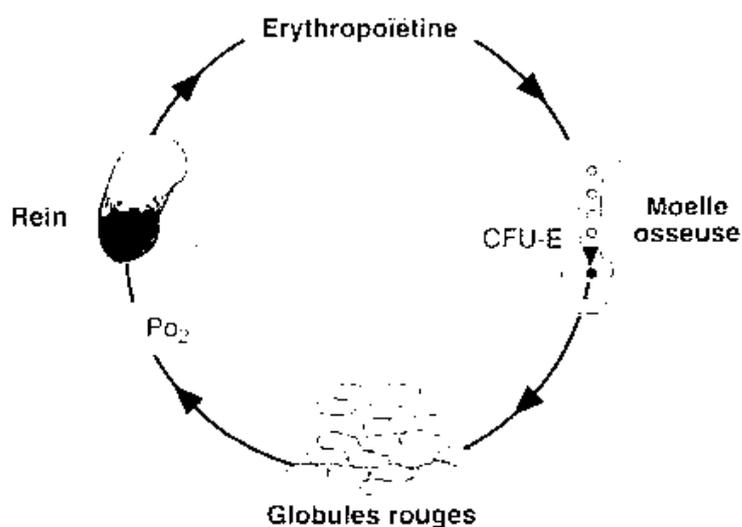


Figure 19: Régulation endocrine de l'érythropoïèse.  
(Source Dombret H., 1997)

Pour cette thèse nous nous sommes intéressés à EPO qui est un facteur de croissance spécifique de la lignée érythrocytaire. Il existe également des facteurs de croissance moins spécifiques comme les interleukines, le Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF), etc.

## 4.2.2. L'EPO recombinante

L'époétine est la forme recombinante de l'érythropoïétine humaine. C'est un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), trois spécialités sont commercialisées en France en 2012 : ABSEAMED<sup>®</sup>, RETACRIT<sup>®</sup> et BINOCRIT<sup>®</sup>, mais une seule est une spécialité de référence : l'EPREX<sup>®</sup>. Il faut préciser qu'ABSEAMED<sup>®</sup> et BINOCRIT<sup>®</sup> font partie du même sous-groupe de biosimilaires, nous allons donc nous concentrer sur BINOCRIT<sup>®</sup>.

Il existe d'autres noms de spécialités comme EPOETIN ALPHA HEXAL<sup>®</sup>, qui sont identiques à BINOCRIT<sup>®</sup> mais commercialisées sous une dénomination différente, au niveau européen. Il en va de même pour SILAPO<sup>®</sup>(Europe) et RETACRIT<sup>®</sup>(France).

### 4.2.2.1. EPREX<sup>®</sup> (époétine alpha)

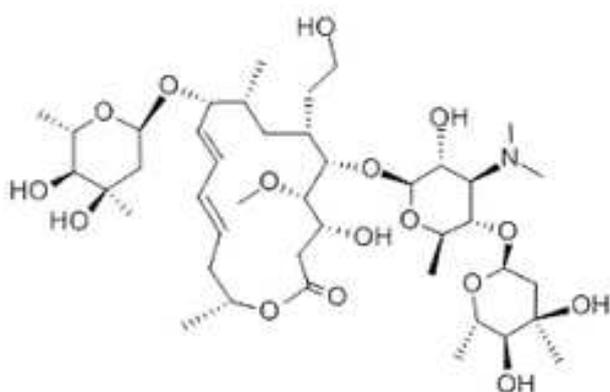


Figure 20: Structure chimique de l'époétine alpha.

(Source <http://21 : www.guidechem.com>)

Les laboratoires Janssen Cilag ont été les premiers en 1988 à commercialiser une forme d'érythropoïétine humaine recombinante (rHu-EPO), sous le nom d'EPREX<sup>®</sup>. Elle est produite par des cellules de mammifères (les cellules ovariennes du hamster chinois) dans lesquelles on a introduit le gène codant pour l'érythropoïétine humaine.

#### 4.2.2.2. RETACRIT® (époétine zêta) et BINOCRIT® (époétine alpha)

RETACRIT® et BINOCRIT® sont deux spécialités biosimilaires du médicament EPREX® et pourtant elles ne sont pas composées de la même molécule de base.

Elles ont toutes deux la même séquence en acides aminés que l'érythropoïétine humaine ou que l'érythropoïétine humaine recombinante, soit 166 acides aminés. Ce qui diffère la forme alpha, bêta, thêta ou encore zêta est la glycosylation ou l'ajout de chaînes d'hydrates de carbone sur la séquence d'acides aminés de base. L'origine de ces variations de glycosylation est variée, cela peut être lié au procédé de fabrication par exemple ou lié à la matière première.

Dans tous les cas pour les deux époétines, l'EMA a conclu que cette variation de glycosylation, n'entraîne pas de changement clinique, que ce soit sur l'efficacité du produit ou sur l'apparition d'effets indésirables. Il faut préciser que BINOCRIT® présente également des différences de glycosylation avec EPREX® alors que ce sont tous deux des époétines alpha (La revue Prescrire, 2009).



Figure 21: Packaging des biosimilaires de l'EPO.

En France, il existe cependant une exception à l'heure actuelle : EPORATIO® qui est une époétine thêta et qui ne possède pas le statut de biosimilaire de l'EPREX®, mais qui doit être considéré comme une EPO princeps. Sa principale indication est l'anémie chez le patient insuffisant rénal chronique (RCP EPORATIO, 2010).

### 4.2.3. Forme pharmaceutique

Pour ces trois agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), l'administration du produit se fera par voie IV et SC. Pour EPREX®, BINOCRIT® et RETACRIT® les voies IV et SC peuvent être utilisées, alors que pour ABSEAMED® seule la voie IV est utilisable. Plusieurs études ont montré que la voie SC présentait des avantages par rapport à la voie IV, par exemple au niveau de la dose à administrer qui est moins importante en SC et lorsqu'il s'agit d'un produit coûteux cela représente une économie assez intéressante, d'autre part le produit sera plus facile à manipuler en SC qu'en IV. Le choix de la voie à utiliser sera surtout en fonction du patient et de son état pathologique.

Ce sont des solutions injectables en seringue pré-remplie pour les différents ASE. Les solutions sont limpides et incolores. Cependant la « finition ou les derniers détails des produits » ne sont pas les mêmes dans les trois cas :

- Pour ces trois biosimilaires, il s'agit d'une seringue prête à injecter, c'est-à-dire avec une aiguille montée, ce qui permet de diminuer les risques septiques liés aux manipulations, en particulier pour les patients traités en ambulatoire.
- EPREX® présente un avantage par rapport aux deux types de biosimilaires : il présente une sécurité d'utilisation, un dispositif de sécurité pour éviter les piqûres accidentelles après injection, c'est un cache qui se rétracte sur l'aiguille après injection du produit (Cf. figure22). En Mars 2010, le laboratoire Janssen Cilag publie une note explicative sur le médicament EPREX®, dans laquelle il indique que le dispositif de sécurité d'EPREX® a fait l'objet d'un avis favorable, en terme de limitation du risque d'exposition au sang du personnel soignant, avis fourni par le Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux (GERES).
- Un double étiquetage existe pour la spécialité EPREX® et BINOCRIT®.
- Une zone inscriptible pour le nom du patient et la date d'ouverture est prévue pour Eprex® alors que dans le cas des biosimilaires la double étiquette reste plus difficile à détacher.
- Le code couleur reste moins clair pour les biosimilaires que pour le biomédicament de référence.

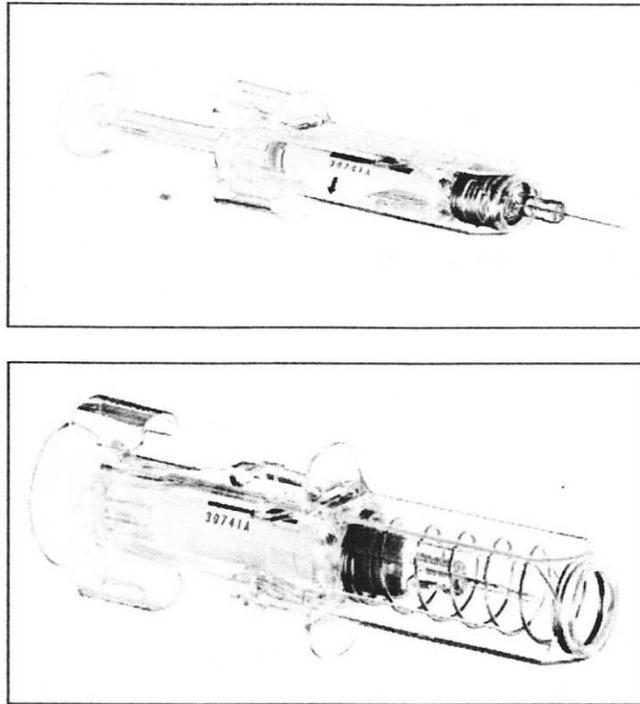


Figure 22: Dispositif de sécurité du médicament EPREX.

(Source notice explicative de l'EPREX de JANSSEN –CILAG).



#### 4.2.4. Les indications et le schéma thérapeutique des EPO recombinantes

##### 4.2.4.1. Définition de l'anémie

L'anémie traduit une anomalie de l'hémogramme, qui se définit par une hémoglobinémie  $<13\text{g/dL}$  chez l'homme et  $<12\text{g/dL}$  chez la femme (hors grossesse dans ce cas la valeur sera  $<11\text{g/dL}$ ). On parle d'anémie modérée si :  $8\text{g/dL} < \text{Hémoglobine} < 11\text{g/dL}$  ou anémie sévère si le taux d'hémoglobine est inférieur à  $8\text{g/dL}$  (Calop et al.,2008).

L'anémie peut avoir une origine centrale, on parlera d'anémies arégénératives, qui sont souvent la conséquence d'une insuffisance médullaire, d'anomalies de l'érythropoïèse ou de l'hémoglobine ou encore l'association de mécanismes pour des pathologies chroniques, avec comme principale exemple l'insuffisance rénale. D'autre part, on parlera d'anémie régénérative si celle-ci a une origine périphérique. Dans ce cas ce type d'anémie se définit par rapport au taux de réticulocytes présents dans la circulation sanguine. En effet les réticulocytes sont des précurseurs des hématies, on les retrouve en quantité modérée dans le sang périphérique en situation physiologique. Leur présence augmentée indique une augmentation de production de globules rouges au niveau médullaire pour faire face à l'anémie périphérique. Les anémies régénératives concernent les anémies secondaires à une hémorragie ou à une hémolyse.

Elle se caractérise par une réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène en quantité suffisante pour la production de l'énergie cellulaire.

Les principaux symptômes d'une personne anémique sont :

- La pâleur cutanéomuqueux
- La dyspnée
- La tachycardie
- Des vertiges
- La fatigue musculaire
- L'asthénie
- La frilosité etc.

Il est important de préciser que l'intensité des symptômes sera fonction de la gravité de l'anémie (Marieb et al, 2006).

#### 4.2.4.2. Les indications thérapeutiques d'EPREX®

Indications	Date de la première AMM en France
Hémodialyse adulte IV	4 Aout 1988
Prédialyse adulte IV-SC	7 Novembre 1990
Hémodialyse SC	31 Mars 1992
Dialyse péritonéale adulte	4 Mars 1993
Hémodialyse pédiatrie	7 Juin 1993
Anémie des patients adultes cancéreux traités par chimiothérapie	1 <sup>er</sup> Aout 1994 (platine) et le 22 Mars 2000 (pour les tumeurs solides)
Prélèvement autologue différé	1 <sup>er</sup> Aout 1994
Chirurgie orthopédique majeure programmée	21 Décembre 1998

Tableau 4: Les indications des EPO.

A travers cette partie nous allons détailler les indications thérapeutiques les plus rencontrées en milieu officinal :

- Anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques (stade 4) : Dans ce cas la concentration en hémoglobine est inférieure à 11g/dL et le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30mL/min. Plus la prise en charge de cette anémie sera précoce moins il y aura de complications cardiaques et de recours à la transfusion sanguine par la suite.

- Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les adultes hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale.
  - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.
- Anémie associée aux pathologies cancéreuses : l'anémie est soit liée à la pathologie elle-même, avec par exemple des saignements de la tumeur ou un déficit en vitamine B12, soit elle peut être liée au traitement mis en place, produits de chimiothérapies, intervention chirurgicale,... Avec les ASE on observe une diminution des symptômes de l'anémie et par ce biais une diminution du besoin transfusionnel, mais cela n'influe pas sur le pronostic vital. Comme le taux d'hémoglobine varie en fonction de paramètres individuels, il faut constamment réévaluer la dose, une marge cible entre 10g/dL et 12g/dL est à maintenir.
- Opérations chirurgicales : malgré le fait que les différentes techniques d'épargne sanguine soient de plus en plus recommandées, les ASE trouvent leur intérêt dans deux cas :
- Pour augmenter la production de sang autologue de patients inclus dans un programme de pré-transfusion. Dans ce cas il faut prendre en compte le risque potentiel d'accidents thromboemboliques, ce traitement sera indiqué dans le cas d'anémie comprise entre 10 et 13g/dL, sans carence martiale et lorsque l'intervention nécessite de grands volumes sanguins : minimum 4 unités sanguines chez la femme et minimum 5 unités sanguines chez l'homme.
  - Pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique et présentant un risque de complications transfusionnelles. Ce cas est réservé aux patients présentant une anémie avec un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 13g/dL et pour des pertes de sang évaluées lors d'un bilan préopératoire, entre 900 et 1800 mL.

Pour conclure sur les indications nous allons comparer les indications de la molécule de référence avec ses biosimilaires :

- EPREX® possède comme indications : traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC, traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie, programme de transfusions autologues différées, réduction de l'exposition des transfusions de sang homologues avant chirurgie orthopédique.
- RETACRIT® a trois indications partagées avec EPREX: traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC, traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie, programme de transfusions autologues différées.

RETACRIT® n'a en revanche pas d'indication dans la réduction de l'exposition des transfusions de sang homologues avant chirurgie orthopédique.

- BINOCRIT® a trois indications partagées avec EPREX® : traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC, traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie, réduction de l'exposition des transfusions de sang homologues avant chirurgie orthopédique.

BINOCRIT® n'a pas d'indication dans les programmes de transfusions autologues différées.

(Source : RCP Binocrit de 2010, RCP Retacrit 2009 et RCP Eprex 2003 et 2006)

#### **4.2.4.3. Le schéma thérapeutique**

Il peut être légèrement différent de celui du biomédicament de référence selon la spécialité biosimilaire, mais il suit la même logique (Cf. tableau 5):

- Une phase correctrice qui assure la normalisation de l'hématocrite.
- Une phase d'entretien qui permet de maintenir les concentrations d'hémoglobine entre 11g/dL et 13 g/dL (les cahiers du spécialiste, 2011).

Voici quelques exemples de plan de posologies des EPO recombinantes (biomédicament et biosimilaire) :

		Biomédicament	Biosimilaires	
Anémie		EPREX®	RETACRIT®	BINOCRIT®
Chez le patient insuffisant rénal adulte en Hémodialyse et le patient pas encore dialysé.	Phase de correction	50UI/Kg 3x/semaine, ajustement de dose : +/- 25UI/kg 3x/semaine (avec un intervalle de 4 semaines minimum)		
	Phase d'entretien	75 à 300UI/kg/semaine pour le patient en hémodialyse, afin de stabiliser Hb entre 10 et 12g/dL. 17 à 33 UI/kg 3x/semaine pour le patient non dialysé.		
Chez l'enfant en hémodialyse	Phase de correction	50 UI/kg 3X/semaine, par voie IV, ajustement par paliers de 25UI/kg 3x/semaine (avec un intervalle de 4 semaines minimum)		
	Phase d'entretien	Maintenir l'Hb entre 9.5 et 11g/dL, il a été démontré que les enfants de moins de 30kg nécessitent des doses d'entretien plus importantes que les enfants de plus de 30kg et les adultes.		
Chez l'insuffisant rénal en dialyse péritonéal	Phase de correction	50UI/kg 2x/semaine		
	Phase d'entretien	25 à 50 UI/kg 2X/semaine à raison de 2 injections égales, maintenir le taux d'Hb entre 10 et 12g/dL		
Induite par chimiothérapie		Dose initiale 150UI/kg, par voie sous-cutanée 3x/semaine ou 450UI/kg 1x/semaine, il faudra ensuite contrôler l'augmentation des réticulocytes (>40 000/μL) et le taux d'Hb (>1g/dL), poursuivre le traitement jusqu'à 1 mois après la chimiothérapie.		
Programme de transfusions autologues différées		Par voie IV, pour les anémies modérées* une dose 600UI/kg 2X/semaine 3 semaines avant intervention et une supplémentation en fer.		
Réduction de l'exposition des transfusions de sang homologues avant chirurgie orthopédique		Par voie sous- cutanée, une dose de 600 UI/kg une fois par semaine, 3 semaines avant intervention. Si période intervention doit être réduite alors la dose sera de 300UI/kg tous les jours avant l'intervention, le jour J et 4 jours après.		Par voie sous- cutanée, une dose de 600 UI/kg une fois par semaine, 3 semaines avant intervention. Si période intervention doit être réduite alors la dose sera de 300UI/kg tous les jours avant l'intervention, le jour J et 4 jours après.

Tableau 5: Le schéma posologique des EPO.

\*anémie modérée= hématoците de 33 à 39% (Source : RCP Binocrit de 2010, RCP Retacrit 2009 et RCP Eprex 2003 et 2006)

#### **4.2.5. Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation d'EPREX® et de ses biosimilaires**

Selon la définition fournie par l'OMS : « *c'est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique* ».

Les résultats des essais cliniques montrent qu'actuellement 8% des patients traités sous érythropoïétine présentent des effets indésirables. Cela reste important pour les pharmaciens tant dans le milieu hospitalier, que dans le milieu officinal de notifier auprès de la pharmacovigilance ces effets indésirables.

Voici un tableau, qui présente une liste non exhaustive des principaux effets indésirables, classés selon leur incidence, on y observe que les effets indésirables du biomédicament EPREX® et ceux du biosimilaire BINOCRIT® sont les mêmes.

Incidence	Biomédicament	Biosimilaires	
	Eprex®	Binocrit®	Retacrit®
Très fréquent	Céphalée, nausée, arthralgie, symptômes pseudo-grippaux et pyrexie.		Vertiges, céphalée, arthralgie, symptômes pseudo grippaux, asthénie et sensation de faiblesse.
Fréquent	Crise convulsive, thrombose veineuse profonde, hypertension, embolie pulmonaire, diarrhée, vomissement, éruption cutanée et thrombose d'une dérivation artério-veineuse incluant a fistule de dialyse.		Thrombose veineuse profonde, hypertension, embolie pulmonaire, rashes cutanés non spécifiques et thrombose d'un rein artificiel.
Peu fréquent	Thrombocythémie, hémorragie cérébrale et myalgie.		Hémorragie cérébrale.
Rare			Réaction d'hypersensibilité.
Assez rare			Angioedème, thrombocytose et réaction anaphylactique.
Fréquence indéterminée	Érythroblastopénie induite par un anticorps anti-EPO, réaction anaphylactique, hypersensibilité encéphalopathie hypertensive, accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire thrombose artérielle, thrombose rétinienne, œdème périphérique, œdème de Quincke, urticaire et inefficacité du médicament.		Érythroblastopénie induite par un anticorps anti-EPO, infarctus cérébral, encéphalopathie hypertensive, accident ischémique transitoire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, anévrismes et prurit.

Tableau 6: Les effets indésirables des EPO.

(Source : RCP Binocrit de 2010, RCP Retacrit 2009 et RCP Eprex 2003 et 2006)

#### 4.2.6. Les contre-indications des EPO

Il y'a certaines circonstances dans lesquelles les EPO ne peuvent pas être utilisées et cela est indépendant du type d'érythropoïétine utilisée :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypertension non contrôlée.
- Les patients développant une érythroblastopénie ou une aplasie érythrocytaire pure acquise et sous traitement par une érythropoïétine ne doivent pas recevoir une autre érythropoïétine.
- Patients qui pour quelque raison que ce soit ne peuvent pas recevoir de prophylaxie antithrombotique appropriée.

Dans d'autres cas il y'a des contre-indications spécifiques selon leur domaine d'utilisation :

- Pour les époétines alpha : dans l'indication « chirurgie orthopédique majeure programmée » sont contre-indiqués : les patients avec une pathologie vasculaire sévère coronarienne, carotidienne, des artères périphériques ou cérébrales, ainsi que chez les patients avec des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Pour les époétines zêta : dans l'indication « augmentation de la production de sang autologue » sont contre-indiqués : les patients présentant un infarctus du myocarde ou une attaque dans le mois précédent le traitement, les patients avec une angine de poitrine instable et ceux présentant un risque accru de développer une thrombose veineuse profonde.

(Source : RCP Binocrit de 2010, RCP Retacrit 2009 et RCP Eprex 2003 et 2006)

Dans le cas des érythropoïétines, on peut dresser une première conclusion : malgré des molécules identiques, les domaines d'utilisation ne seront pas les mêmes, ceci s'explique souvent par un manque d'études cliniques convaincantes dans l'indication concernée. De plus les effets indésirables sont identiques pour les deux érythropoïétines alpha commercialisées alors qu'elles possèdent un processus de fabrication distinct.

### **4.3. Cas de la somatotropine**

C'est une hormone de croissance qui agit principalement sur le développement osseux de l'enfant et de l'adolescent. C'est le premier biosimilaire qui est arrivé sur le marché français, en 2006. L'obtention de l'AMM date du 12 Avril 2006. Nous allons dans cette partie évoquer rapidement la physiologie, le mode action et la régulation de cette hormone, puis nous comparerons l'utilisation du biomédicament de référence GENOTONORM® et le biosimilaire français : OMNITROPE®. Nous terminerons cette partie par l'alerte AFSSAPS de Décembre 2010 qui a concerné ce produit et les premières conclusions du rapport.

#### **4.3.1. Physiologie**

De l'enfance à l'adolescence la croissance osseuse fait intervenir plusieurs hormones. On trouve en premier lieu la «Growth Hormone (GH) » ou l'hormone de croissance sécrétée par l'adénohypophyse, son action principale intervient sur les cartilages épiphysaires des os. On trouve également les hormones thyroïdiennes qui vont pour leur part moduler les hormones de croissance et par conséquent la croissance du squelette. Pour finir à la puberté il y a sécrétion d'un grand nombre d'hormones sexuelles responsables de la masculinisation ou la féminisation des caractères et également de la « poussée de croissance de l'adolescence ».

Un excès d'hormones de croissance provoque une taille anormale, on parle de gigantisme chez l'enfant et d'acromégalie chez l'adulte, alors qu'une hyposécrétion de cette hormone ou des hormones thyroïdiennes entraîne un nanisme hypophysaire (Marieb E. et al., 2006).

##### **4.3.1.1. Régulation**

La GH est une hormone polypeptide de 191 acides aminés avec deux ponts disulfures, elle est sécrétée au niveau de l'adénohypophyse et produite par les cellules somatotropes. Elle est stimulée par la libération de Gn-RH (Gonadotropin Releasing Hormon) qui est elle-même libérée par une diminution du taux sanguin de GH, d'hypoglycémie, œstrogènes, etc.

Elle est principalement sécrétée lors d'un sommeil lent profond, par un stress ou en effort physique (Hung Nguyen S. et al, 2008).

Il peut également y avoir une rétro-inhibition de cette hormone, par la GH elle-même ou d'autres facteurs comme l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, l'obésité, etc.

#### **4.3.1.2. Mode action**

La GH influe principalement sur la stimulation de la croissance osseuse pendant l'enfance et l'adolescence avec un effet direct. On parle d'action anti-insulinique, avec un rôle au niveau du métabolisme glucidique (effet diabétogène) ou du métabolisme lipidique (effet lipolytique, elle mobilise les triglycérides). On trouve aussi un effet indirect de cette hormone sur les structures du squelette via une autre hormone Insulin like Growth Factor (IGF) et une action au niveau du foie ou des muscles et dans ce cas elle agit sur le métabolisme protéique (effet anabolisant, elle stimule la croissance et la prolifération cellulaire somatique). Elle fait d'ailleurs partie de ces molécules utilisées par les sportifs pour un usage détourné (Marieb E. et al., 2006).

#### **4.3.2. La spécialité de référence : GENOTONORM®**

Elle se présente sous de nombreuses formulations : on trouve des cartouches à double compartiments, séparés par un piston et destinées à être utilisées avec le dispositif d'injection Genotonorm Pen et disponible en conditionnement unitaire. Les dosages sont 5,3mg et 12mg. Il existe également GENOTONORM MINIQICK® qui est une cartouche à double compartiment en seringue unidose et les différents dosages sont 0,6mg, 0,8mg, 1mg, 1,2mg, 1,4mg, 1,6mg, 1,8mg et 2mg. Elles sont disponibles par conditionnement de 7 cartouches.

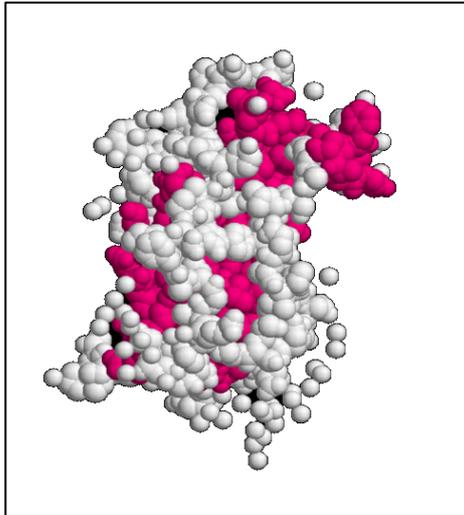


Figure 23: Structure spatiale de la somatropine.

Son biosimilaire, OMNITROPE® est présenté sous le conditionnement de forme injectable à 3,3mg/mL et à 6,7mg/mL en cartouche de 1,5 mL.



Figure 24: Les deux spécialités somatropine commercialisées.

### **4.3.3. Les indications et les schémas posologiques de somatotropine**

OMNITROPE® a obtenu son AMM le 12 Avril 2006, pour sa forme lyophilisée et un an plus tard le 24 Avril 2007 pour sa forme liquide (<http://22:www.pharmaceutiques.com>). Les indications concernent les enfants et les adultes. Elles sont identiques pour biomédicament de référence et le biosimilaire.

- Pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, l'hormone de croissance est utilisée suite à un retard de croissance qui peut s'expliquer par un déficit somatotrope, ou par un syndrome de Turner, ou par une insuffisance rénale chronique ou encore par le syndrome de Prader-Willi.
- Pour les adultes il s'agit surtout d'un traitement substitutif pour les personnes qui possèdent un déficit somatotrope.

Il faut noter qu'il existe d'autres traitements, pour les enfants ou adultes présentant un trouble de croissance par déficit en hormone de croissance (Cf. tableau 7), il s'agit par exemple du médicament UMATROPE® et de son biosimilaire VALTROPIN®, non présents sur le marché français. Ce biosimilaire possède une AMM européenne depuis le 24 Avril 2006. Il faut bien noter qu'il ne possède pas toutes les indications de GENOTONORM® et OMNITROPE®.

	Retard de croissance chez l'enfant						Adulte
	lié à un déficit en hormone de croissance	associé à un syndrome de Turner	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré-pubère	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Retard de croissance Intra-Utérin	Déficit en Hormone de croissance
Génotonorm®	+	+	+	+	+	non	+
Maxomat®	+	+	non	non	non	+	non
Norditropine®	+	+	+	non	non	non	+
Saizen®	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope®	+	+	+	non	non	non	+
Zomacton®	+	+	non	non	non	non	non

Tableau 7: Les différentes hormones de croissance sur le marché européen.

(Source : RCP GENOTONORM® de 2002)

En ce qui concerne les schémas posologiques ils devront être adaptés à chaque patient et liés à chaque cause de retard de croissance. Voici les valeurs fournies actuellement pour les doses par journée :

Indications	GENOTONORM® (Biomédicament) et OMNITROPE® (Biosimilaire)	
	Doses recommandées pour l'enfant	Doses recommandées pour l'adulte
Déficit somatotrope	0,025 à 0,035mg/kg	0,15 à 0,30mg (dose entretien 1mg le plus souvent, contrôle tous les 6 mois.
Syndrome de Prader-Willi	0,035mg/kg	
Syndrome de TURNER et insuffisance rénale chronique	0,045 à 0,050mg/kg	

Tableau 8: Le schéma posologique des hormones de croissance.

#### 4.3.4. Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation du biomédicament et du biosimilaire

Les effets secondaires qui ont été notifiés, se produisent souvent en début de traitement et sont dose-dépendants.

	<b>Biomédicament</b>	<b>Biosimilaire</b>
<b>incidence</b>	<b>GENOTONORM®</b>	<b>OMNITROPE®</b>
Fréquent	Réaction locale au niveau du site d'injection (rougeur, chaleur, gonflement), œdème mineur (adulte), raideur des muscles, douleur musculaire et douleur articulaire : hanche et genou (adulte), troubles sensoriels : engourdissement, picotement (adulte), céphalées, troubles visuels, nausées et vomissements (adulte) et développement d'anticorps contre la protéine.	
Peu fréquent	Œdème mineur (enfant), raideur des membres, douleur articulaire et douleur musculaire (enfant), troubles sensoriels (enfant), syndrome du canal carpien (adulte)	
Rare	Hypertension bénigne intracrânienne et diabète de type 2	
Très rare	Tumeurs bénignes malignes type leucémie	

Tableau 9: Les effets indésirables des hormones de croissance.

(Source : RCP GENOTONORM® de 2002 et OMNITROPE® de 2006).

#### 4.3.5. Les contre-indications rencontrées

Elles sont communes aux deux biomédicaments, car ils ont la même composition : la somatropine.

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Améliorer la croissance d'un patient dont les épiphyses sont soudées.

- Si il y'a la présence d'une tumeur en activité, le traitement de celle-ci prime sur le traitement par hormone de croissance.
- Interrompre le traitement si une transplantation rénale est programmée.
- Les patients qui pour quelque raison que ce soit ne peuvent pas recevoir un traitement par somatropine.

Il faut quand même préciser que pour OMNITROPE® dans la solution à 3,3mg/mL on trouve comme excipient de l'alcool benzylique à 9mg/mL, or celui-ci est contre-indiqué chez les nouveau-nés et les prématurés.

(Source : RCP GENOTONORM® de 2002 et OMNITROPE® de 2006).

#### **4.3.6. Alerte AFSSAPS de décembre 2010**

En Octobre 2007, a été mise en place une évaluation, l'étude SAGhE (Santé Adulte GH enfant), en accord avec la direction générale de Santé et l'Institut National du Cancer. Cette étude permet de suivre les patients traités par hormone de croissance entre 1985 et 1996. Il en résulte un risque de mortalité élevée toutes indications confondues.

En Décembre 2010, l'AFSSAPS, au vu des résultats de cette étude, a saisi l'EMA pour une alerte. A la suite de cette alerte, une procédure de réévaluation de la balance bénéfice risque des spécialités contenant une hormone de croissance recombinante a été réalisée.

En Mai 2011, le CHMP a rendu ses premiers résultats « *la balance bénéfice-risque reste à l'heure actuelle positive dans les indications et les doses approuvées* ». Il est rappelé également qu'il faut respecter les doses prescrites (<http://14 :www.afssaps.fr>).

Pour conclure sur cette partie sur l'hormone de croissance, on observe que les domaines d'indications entre le biosimilaire et le biomédicament de référence sont identiques, tout comme leurs effets indésirables. Une différence est toutefois notable au niveau des contre-indications, un excipient présent dans OMNITROPE®, l'alcool benzylique est absent dans GENOTONORM®, de plus cet excipient est contre-indiqué chez les nouveaux-nés.

#### **4.4. Cas du facteur de croissance : G-CSF**

Actuellement il existe sept variantes biosimilaires en France du NEUPOGEN® regroupées en trois sous-familles, c'est-à-dire que les spécialités sont identiques mais qu'elles sont commercialisées sous des noms différents :

- Le premier groupe est composé de BIOGRASTIM®, FILGRASTIM RATIOPHARM®, RATIOGRASTIM® et TEVAGRASTIM®.
- Le second groupe est constitué de FILGRASTIM HEXAL® et ZARZIO®.
- On trouve, seul, dans le troisième groupe, à part le dernier arrivé sur le marché NIVESTIM®, qui bénéficie d'une AMM depuis Juin 2010.

Dans cette partie nous allons nous concentrer sur quatre spécialités, qui sont les plus développées actuellement en France : NEUPOGEN® des laboratoires AMGEN, TEVAGRASTIM® des laboratoires Teva, ZARZIO® des laboratoires SANDOZ et enfin NIVESTIM® du laboratoire HOSPIRA.

Dans un premier temps, nous évoquerons la granulopoïèse, puis nous mettrons en commun pour ces différentes spécialités leurs indications, leurs posologies, la fréquence de leurs effets indésirables et les contre-indications qui les régissent.

	<b>Biomédicament</b>	<b>Biosimilaires</b>		
	<b>NEUPOGEN®</b>	<b>TEVAGRASTIM®</b>	<b>ZARZIO®</b>	<b>NIVESTIM®</b>
Molécule	Filgrastim			
Administration	Sous cutanée ou en Intraveineuse de 30 minutes dans une solution de glucose à 5%.			
Forme galénique	Solution injectable ou pour perfusion en seringue pré-remplie.			
		Muni d'un dispositif de sécurité		
Dosage	30MU/0,5mL avec 1MU= 10 µg de Filgrastim			
	48MU/0,5mL	48MU /0,8mL	48MU/0,5mL	48MU/0,5mL
				12MU/0,2mL (forme pédiatrique)
Effets indésirables	Affections hépatobiliaire, céphalées, nausées, vomissements, douleur osseuse, douleur au point injection, troubles du métabolisme et de la nutrition.			
Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des constituants Syndrome de KOSTMANN	Hypersensibilité à l'un des constituants		
Indications	Réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies chez les patients sous chimiothérapies Mobilisation des cellules souches progénitrices autologues dans le sang circulant Traitement des neutropénies persistantes.			

Tableau 10: Les différents G-CSF sur le marché français.

(Source : RCP Neupogen®, RCP Tevagrastim®, RCP Zarzio® et RCP Nivestim®)

### **4.4.1. La granulopoïèse**

La granulopoïèse est l'ensemble des étapes qui vont permettre la formation des globules blancs matures dans la circulation sanguine. Ces globules blancs vont jouer un rôle dans l'élimination des éléments étrangers et des agressions (germe viral, bactéries champignons, etc.) subis par l'organisme.

Pour simplifier la physiologie, nous allons nous consacrer dans cette thèse qu'à la granulopoïèse neutrophile, puisque c'est celle-ci qui présente actuellement un biomédicament et des biosimilaires sur le marché (Sebahoun G. et al,2005).

#### **4.4.1.1. Physiologie**

La granulopoïèse neutrophile s'effectue dans deux compartiments de l'organisme : le secteur médullaire, c'est-à-dire dans la moelle osseuse et l'autre partie dans le sang (Cf. figure 25) :

- Dans le secteur médullaire : le progéniteur CFU-GEMM se différencie également en CFU-GM, qui est qualifié de progéniteur multipotent mais non spécifique. Au fur et à mesure des divisions cellulaires ces progéniteurs vont perdre leur capacité proliférative et de pluripotence, ils deviennent alors spécifiques d'une lignée, dans le cas de la granulopoïèse neutrophile, les progéniteurs spécifiques, ou cellules souches déterminées sont CFU-G et CFU-M, celui qui nous importe est CFU-G car il donnera la lignée des polynucléaires neutrophiles et c'est sur cette lignée cellulaire que va agir le facteur de croissance. Dans la moelle osseuse les cellules souches déterminées vont se différencier en cellules qui vont devenir morphologiquement identifiables, tout d'abord le myéloblaste (MB), puis en promyélocyte (PM), en myélocyte (M), puis en métamyélocyte (MM). Chaque étape de la différenciation est marquée par des caractères morphologiques qui lui sont propres (Sebahoun G. et al., 2005).
- Dans le sang : on trouve les polynucléaires neutrophiles (PN) caractérisés par un noyau polylobé. Comme indiqué sur la figure 25 certains sont présents dans le secteur médullaire, ils sont qualifiés de réserves médullaires et ne seront mobilisés que pour l'élimination d'éléments étrangers de nature infectieuse ou inflammatoire.

Lors d'une infection, les PN sont synthétisés en plus grand nombre et ils quittent rapidement la moelle osseuse pour rejoindre la circulation sanguine où leur durée de vie n'excède pas 2 jours (Gougerot-Pocidal M-A., 2002).

En effet les quatre fonctions majeures du PN sont :

- Activité bactéricide via le métabolisme de l'oxygène, avec production de dérivés de l'oxygène comme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> possédant des propriétés antifongiques et antibactériens.
- La phagocytose : les éléments étrangers vont pénétrer au sein de la cellule et être entièrement englobés et digérés via les vacuoles de digestion.
- La dégranulation.
- L'activité migratoire soit par migration spontanée soit par chimiotactisme qui est qualifiée de déplacement ciblé (Calcagno F. et al., 2004).

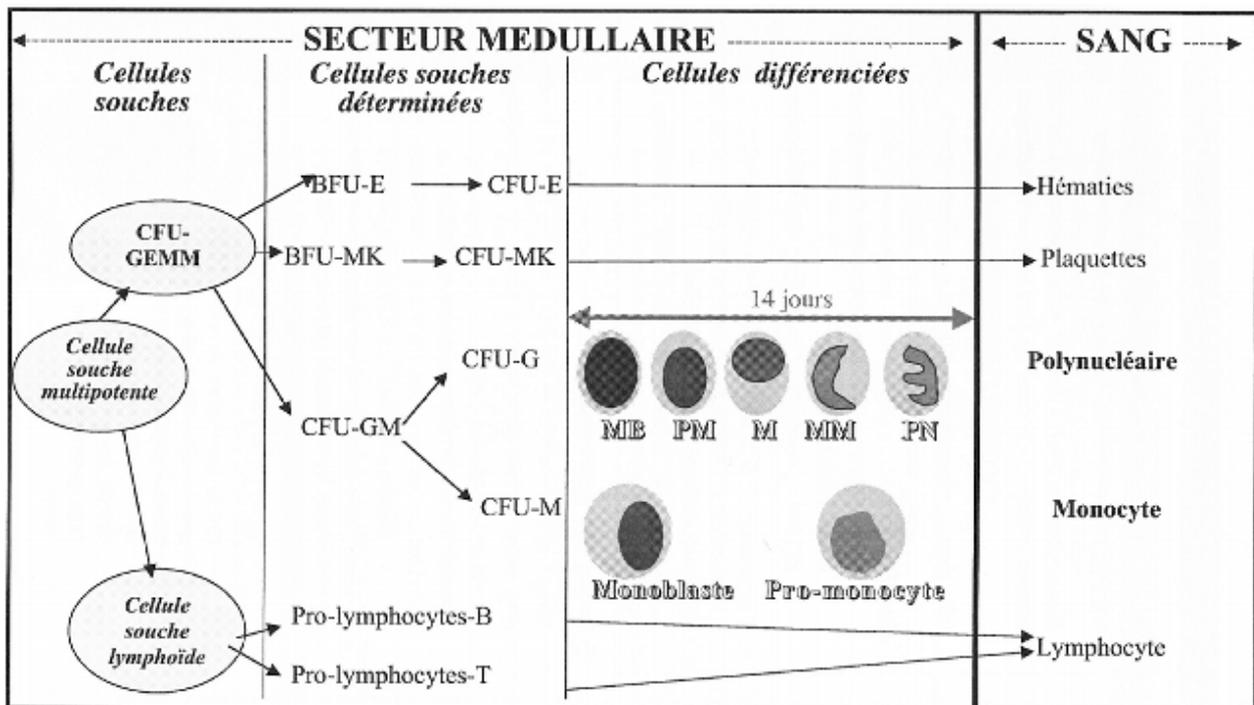


Figure 25: La granulopoïèse.

(Source: Calcagno F. et al., 2004)

#### **4.4.1.2. Un facteur de croissance spécifique : G-CSF**

Un facteur de croissance est une molécule qui va favoriser le développement ou à l'inverse une inhibition de croissance d'une lignée cellulaire. Dans ce cas précis le G-CSF, va favoriser la croissance de la lignée des globules blancs, plus précisément de la lignée des polynucléaires neutrophiles, impliqués dans la défense anti-infectieuse. C'est une situation souvent rencontrée lors d'un traitement sous chimiothérapie.

##### **4.4.1.2.1. Mécanisme action du G-CSF**

Le G-CSF est une cytokine, qui régule en partie la prolifération, la différenciation, le développement et les fonctions de la lignée des PN.

Il va intervenir au niveau des myéloblastes de façon à augmenter leur prolifération et leur différenciation sur une période de sept à dix jours. On a donc une augmentation considérable du nombre de myélocytes dans le secteur médullaire.

Le G-CSF va également intervenir au niveau de la maturation de ces myélocytes qui pourra se réaliser plus rapidement alors qu'il faut en moyenne quatre à cinq jours sans facteur de croissance.

Enfin il va agir sur la mobilisation des PN, pour faire passer ces cellules de la moelle vers le sang périphérique. Il va permettre aux nouveaux PN de remplir pleinement leurs fonctions anti-infectieuses : la bactéricidie et la phagocytose (Rouveix B. et al., 2001).

##### **4.4.1.2.2. Régulation de la synthèse du G-CSF**

La cytokine va se fixer à un récepteur membranaire qui lui est spécifique et avec lequel elle présente une haute affinité.

Dans le cas du G-CSF, le récepteur aux cytokines est constitué d'une chaîne polypeptidique transmembranaire. La partie extracellulaire va former des homodimères avec le ligand et au niveau intracellulaire il y aura transduction de signaux (Russo-Marie F. et al., 1998).

Les tyrosines kinases JAK1 et JAK2 phosphorylées, suite à la liaison du ligand avec son récepteur, vont pouvoir activer la voie de transduction du signal Ras/MAP kinase. Le complexe G-CSF /RG-CSF est ensuite internalisé puis dégradé (Rousselot P., 1997).

Le G-CSF est aidé d'autres cytokines pour jouer son rôle physiologique, tout comme dans le cas des EPO, une synergie d'action des différents acteurs va potentialiser l'effet du facteur de croissance.

#### 4.4.2. Les spécialités commercialisées



Figure 26: Représentation spatiale de la molécule de Filgrastim et les packagings des biosimilaires.

### **4.4.3. Les indications et le schéma posologique de Filgrastim**

Comme nous l'avons expliqué dans le tableau de comparaison entre le biomédicament de référence et les biosimilaires, les indications sont essentiellement orientées vers la diminution de la durée et de la fréquence des neutropénies. Les différents biosimilaires bénéficient des mêmes AMM que NEUPOGEN®.

Il faut noter qu'aucun de ces biomédicaments ne possède d'AMM pour les neutropénies liés au traitement des leucémies myéloïdes chroniques ainsi que pour les syndromes myélodysplasiques. Tout simplement car il n'y a pas eu d'études exhaustives.

#### **4.4.3.1. La prise en charge de la neutropénie chimio-induite**

Le patient présentant une neutropénie sévère est sensible aux infections, de part une diminution de réactivité de son système immunitaire. Selon la présence ou l'absence de facteurs pronostiques tels que l'âge des patients, la durée d'hospitalisation, la pathologie en elle-même, ou encore la présence d'une voie centrale, l'infection pourra alors rapidement se propager et engager le pronostic vital du malade. Il existe également un risque de décès en fonction de l'agent pathogène impliqué (Pagano L. et al., 1997).

##### **4.4.3.1.1. Définition**

La neutropénie modérée est caractérisée par un taux de PN  $< 1,5 \cdot 10^9 / L$ , elle est le plus souvent stable et de nature bénigne. Elle est définie comme sévère si le taux de PN devient inférieur à  $0,5 \cdot 10^9 / L$ . Les neutropénies courtes sont inférieures à sept jours (Aguerri M-F. et al., 2000).

On parle de neutropénie d'accompagnement si le patient présente des signes associés, des sueurs, de la perte de poids, des arthralgies, des signes cutanés ou encore de la fièvre qui reste le signe le plus caractéristique, une seule détermination supérieure à  $38,3^\circ C$  ou deux déterminations supérieures à  $38^\circ C$  sur un intervalle de douze heures, suffisent à la mise en place d'un traitement antibiotique. On parle de neutropénie fébrile (Biron P. et al., 1998).

A l'inverse les neutropénies longues se rencontrent dans les chimiothérapies d'induction des hémopathies malignes aiguës, dans les chimiothérapies intensives suivies de réinjection de cellules hématopoïétiques autologues et allogreffes de moelle et elles présentent de grandes fréquences de surinfections (Biron P. et al., 1998).

#### **4.4.3.1.2. Facteurs de risques**

Ils peuvent être liés au patient lui-même : un âge supérieur à 65ans, un indice d'activité faible mesurée par l'échelle de Karnofsky, des antécédents de chimiothérapie et ou radiothérapie, la présence de métastases ostéomédullaires, la préexistence d'une neutropénie, des antécédents de neutropénie, une chirurgie récente, des troubles des fonctions rénales et hépatiques (cirrhose), des troubles endocriniens comme le diabète, ou encore certains médicaments comme les corticoïdes, les anti-inflammatoires ou les antalgiques.

Ils peuvent aussi être indépendants du patient et dus à un germe, une infection ou une plaie ouverte. Dans ce cas une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée (Viret F. et al., 2006).

#### **4.4.3.2. La posologie du Filgrastim**

Les différentes études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont mis en évidence qu'aucune adaptation de posologie n'est à envisager chez les insuffisants rénaux et hépatiques, pour le biomédicament mais aussi pour les biosimilaires.

Le schéma posologique est fonction de la gravité de la neutropénie, mais aussi en fonction du type de chimiothérapie ou de la pathologie :

- Suite à une chimiothérapie cytotoxique la dose recommandée de médicament est de 0,5MU/kg/jour. La première injection doit être réalisée dans les 24heures qui suivent la séance de chimiothérapie, au plus tôt et sera quotidienne, cela reste fonction des protocoles mis en place par les hématologues et oncologues. Les injections de ce

biomédicament vont se renouveler jusqu'à ce que le nombre de PN soit remonté à la valeur souhaitée.

- A la suite d'une chimiothérapie myéloablative suivie de greffes de moelle osseuse la dose recommandée est multipliée par deux par rapport à la chimiothérapie cytotoxique, elle est environ de 1MU/kg/jour et doit démarrer au minimum 24heures après la chimiothérapie. Une fois la valeur de PN dépassée et stabilisée, on procèdera à une adaptation de posologie :
  - Si le nombre de PN >  $1,0 \cdot 10^9/L$  pendant trois jours consécutifs, alors on réduira la dose de 0,5MU/kg/j.
  - Si le nombre de PN est toujours supérieur à cette valeur les trois jours suivants et consécutivement, alors on pourra arrêter pour cette cure les injections de facteur de croissance.
  - A l'inverse si le nombre de PN continue de chuter, il faudra augmenter la dose de Filgrastim.
- A la suite d'une chimiothérapie myélosuppressive où il y a eu mobilisation des cellules souches progénitrices, la dose recommandée est de 1MU/kg/j pendant six jours ou dans le cas d'une chimiothérapie myéloablative suivie d'une autogreffe, la dose recommandée sera 0,5MU/kg/j. Dans le premier cas la collecte de sang, la collecte de sang par cytophérèse sera réalisée à J5, J6 et J7. Dans le second cas elle devra être réalisée, en une collecte unique et lorsque le taux de PN est inférieur à  $5,0 \cdot 10^9/L$  mais également supérieur à  $0,5 \cdot 10^9/L$ .
- Dans le cas de la neutropénie congénitale la dose sera de 1,2MU/kg/j et pour la neutropénie idiopathique la dose sera de 0,5MU/kg/j. Dans ces deux cas le taux de PN doit être supérieur à  $1,5 \cdot 10^9/L$ , dès que le taux est atteint on administrera quotidiennement la dose minimale efficace.
- Pour les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) la dose recommandée est de 0,1MU/kg/j et sera augmentée par paliers de 0,4MU/kg/j afin de maintenir un taux de PN supérieur à  $2,0 \cdot 10^9/L$ , ensuite on administrera quotidiennement la dose minimale efficace.

(Source : RCP Neupogen®, RCP Tevagrastim®, RCP Zarzio® et RCP Nivestim®)

Il est possible qu'après deux, voire trois jours d'injections le nombre de PN augmente significativement, cela ne signifie pas pour autant qu'il faut arrêter le traitement, il faut attendre que la valeur des PN se normalise et qu'elle soit stable (Willoquet G., et al., 2011).

#### 4.4.4. Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des G-CSF

	Biomédicament	Biosimilaires		
Incidence	NEUPOGEN®	TEVAGRASTIM®	ZARZIO®	NIVESTIM®
Très fréquent	Nausées et Vomissements, élévation des $\gamma$ GT	Anémie, splénomégalie, épistaxis, douleurs osseuses		Elévation des PAL, du taux de LDH, hyperuricémie, nausées et vomissements, élévation des $\gamma$ GT, douleurs osseuses.
		Diminution de la glycémie	Hyperleucocytose, thrombocytopenie	
	Elévation des phosphatases alcalines (PAL), du taux de LDH et hyperuricémie			
Fréquent	Fatigue, constipation douleurs osseuses, maux de gorge, toux, anorexie	Hépatomégalie, ostéoporose, ostéoporose		Toux, maux de gorge, anorexie, constipation, fatigue
		Thrombopénie	Elévation des PAL et du taux de LDH	
	Céphalées, diarrhée, alopecie, rash cutané, vascularite cutanée, réaction au point d'injection			
Peu fréquent	Douleurs		Réaction allergique sévère, poussée de polyarthrite rhumatoïde, élévation des ASAT et hyperuricémie.	Douleurs non spécifiées
		Troubles spléniques, hématurie, protéinurie		

Rare	Troubles vasculaires, syndrome de SWEET			Troubles vasculaires
Assez rare	Réactions allergiques, dysurie, poussée de polyarthrite rhumatoïde, pseudogoutte, infiltrations pulmonaires et vascularites cutanés		Rupture splénique, hémoptysie, hémorragie pulmonaire, dyspnée, hypoxie	Syndrome de SWEET, vascularite cutanée, troubles urinaires, poussée de polyarthrite rhumatoïde, réaction allergique
			Infiltrations pulmonaires	

Tableau 11: Les effets indésirables des G-CSF.

(Source : RCP Neupogen®, RCP Tevagrastim®, RCP Zarzio® et RCP Nivestim®)

#### 4.4.5. Les contre-indications du biomédicament et de ses biosimilaires

Les différents G-CSF évoqués ne doivent pas être utilisés dans certains cas :

- en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des constituants.
- en cas de chimiothérapie simultanée.
- pour augmenter l'intensité des doses de chimiothérapie au-delà des dosages établis.
- En cas de neutropénie congénitale sévère avec anomalie cytogénétique.

#### **4.4.6. Précautions particulières d'emploi du Filgrastim**

Le G-CSF nécessite tout de même un suivi rigoureux et régulier par des médecins qualifiés car il peut s'avérer que dans certaines conditions d'utilisations, le Filgrastim (biomédicament et biosimilaire) présente des précautions particulières d'emploi :

- La croissance de cellules malignes a été observée dans certains cas, il est important de distinguer ces pathologies (leucémies myéloïdes chroniques et syndrome myélodysplasique) pour lesquels Filgrastim n'aura pas d'indication.
- Surveillance de la densité osseuse chez les patients à risque.
- Une hyperleucocytose peut être observée, donc il faut régulièrement effectuer une numération sanguine. Certains risques, notamment cardiaques ou pulmonaires peuvent être encourus si les doses et les séances de chimiothérapie ne sont pas respectées. Il faut se rendre compte que le Filgrastim ne permet pas d'augmenter la fréquence des séances de chimiothérapies, il permet de pallier un déficit en PN.
- Une numération sanguine doit être réalisée fréquemment surtout à l'instauration du traitement.

## **4.5. Les biosimilaires à l'officine : délivrance et rôle du pharmacien**

A l'officine, le pharmacien « dispense » des médicaments, ce qui le différencie d'un grossiste, d'un répartiteur ou d'un commercial qui eux vendent leurs marchandises.

On entend par dispenser, selon le code de déontologie que : « Le pharmacien doit assurer, dans son intégralité, l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe.
- La préparation éventuelle des doses à administrer.
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

Il a un devoir particulier de conseil y compris et surtout lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

Dans le cadre des biomédicaments et des biosimilaires, tous deux sortis depuis peu de la réserve hospitalière, le pharmacien a un rôle important à tenir : il est régulièrement en contact avec les patients ou leur famille, il doit être à l'écoute, comprendre et orienter le malade ainsi que sa famille. Il doit aussi être formé sur ces nouvelles molécules, leurs modes d'actions, leurs utilisations et leurs effets indésirables pour répondre aux mieux aux questions de sa clientèle.

### **4.5.1. Les conditions de délivrance**

Pour tout médicament, biomédicament ou biosimilaire, les conditions de délivrance et les conseils associés seront les mêmes. Il est toutefois important de préciser que le pharmacien se doit de respecter les règles de délivrance pour que le patient puisse bénéficier du remboursement par la Sécurité Sociale.

#### **4.5.1.1. La prescription**

##### **4.5.1.1.1. Généralités sur la rédaction d'une ordonnance**

La prescription d'une ordonnance s'effectue par un médecin (spécialiste ou non), une sage-femme, un kinésithérapeute ou un infirmier. En fonction de leur qualification, chacun d'entre eux bénéficie ou non d'une liste de produits de prestations qu'ils ont le droit de prescrire. Concernant notre sujet seuls les médecins, spécialistes ou non, ont le droit de prescrire ces biomédicaments. C'est ensuite aux pharmaciens d'officine ou de milieu hospitalier que revient la responsabilité de vérifier que les mentions obligatoires sont présentes sur l'ordonnance :

- Pour le prescripteur : le nom, l'adresse, la qualification, le numéro identifiant, la date de rédaction de l'ordonnance et la signature.
- Pour le patient : nom, prénom, âge, sexe, poids (obligatoire s'il s'agit d'un enfant) et taille.
- Pour le médicament : la DCI ou le nom commercial, le dosage, la posologie, la durée du traitement ou la quantité prescrite, le mode emploi et le nombre de renouvellement si nécessaire (Liozon et al., 2008).

##### **4.5.1.1.2. Caractéristiques pour chaque médicament**

Ces trois médicaments appartiennent aux médicaments de la liste 1 et sont tous les trois prescrits par des médecins pour bénéficier d'un remboursement de la Sécurité Sociale :

		<b>EPREX® RETACRIT® BINOCRIT®</b>	<b>NEUPOGEN® NIVESTIM® ZARZIO® RATIOGRASTIM® TEVAGRASTIM®</b>	<b>GENOTONORM® OMNITROPE®</b>
Prescription Initiale		hospitalière		
Durée maximale de prescription		1 an	3 mois	1an
Durée de traitement délivrable et non fractionnable		4 semaines		
Date de validité de l'ordonnance		3 mois	3 mois	3 mois
Prescripteur initial		Tout prescripteur et médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile	Tout prescripteur	Prescription réservée à des spécialistes : en endocrinologie, en maladie métabolique et en pédiatrie.
Type ordonnance		Ordonnance hospitalière d'exception*	Ordonnance hospitalière	Ordonnance hospitalière d'exception
Renouvellement (avec prescription initiale hospitalière <1an)	délivrance	Présentation du volet 1 de l'ordonnance		Présentation du volet 1 de l'ordonnance
	prescription	Ordonnance d'exception et tout prescripteur	Ordonnance de ville et tout prescripteur	Ordonnance d'exception et tout prescripteur

Tableau 12: Comparaison de dispensation des biosimilaires.

(Source: <http://23 : www.meddispar.fr>)

\*Une ordonnance hospitalière d'exception comporte quatre volets : le premier est destiné à l'assuré et il est nécessaire lors de renouvellements, les volets deux et trois sont pour la Sécurité Sociale et le quatrième volet est destiné à rester à la pharmacie et doit être conservé au minimum 3 ans.

Les mentions obligatoires imposées par le pharmacien sur ce type d'ordonnance sont : le timbre de l'officine sur ces quatre volets, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution de l'ordonnance, la dénomination du médicament et la date de délivrance.

Figure 27: Ordonnance d'exception et ordonnance hospitalière ALD (Affection de Longue Durée).

(Source : <http://23 : www.meddispar.fr>)

#### 4.5.1.2. Respect de la chaîne du froid

Dès la sortie du site de fabrication jusqu'à la pharmacie, le transport de ces médicaments peut s'effectuer soit en camion à température comprise entre +2 et +8°C, avec des emballages isothermes qui possèdent des packs réfrigérés à 5°C, soit dans des camions à température ambiante, c'est le cas notamment des grossistes, avec des emballages isothermes qui contiennent des packs réfrigérés à 5°C et congelés à -18°C. Tout ceci permet de protéger au mieux les produits des variations de température.

Arrivés à la pharmacie, les emballages isothermes doivent être pris en charge en priorité lors de la réception des commandes. Ils sont rangés dans une enceinte spécialisée dite

thermostatique : chambre froide, réfrigérateur, avec un suivi journalier des températures de stockage. Pour ce faire il existe plusieurs dispositifs : sonde, alarme sonore qui peuvent être reliées à un centre de surveillance. C'est ce même centre qui contactera la pharmacie en cas d'écart de température trop haut (Costedoat et al., 2009).

En ce qui concerne les retours produits, le grossiste refuse de reprendre des produits dits « frigos » tout simplement car il ne peut garantir le respect des consignes de la chaîne du froid. Pour la pharmacie c'est le même cas de figure, le pharmacien ne peut reprendre ces médicaments pour les remettre dans le circuit pharmaceutique. Le seul cas où le pharmacien est habilité à reprendre ces médicaments c'est via Cyclamed.

Voici quelques conseils applicables en pharmacie de ville :

- Ces produits doivent être en stock rapidement pour le patient, il faut au mieux organiser ces commandes.
- Les conditions de conservation idéales se situent entre +2 et +8°C.
- Ne pas congeler ces produits.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser les produits si la solution est opaque ou si elle contient des particules.
- Il faut donner une pochette isotherme au patient pour le transport du produit de la pharmacie au domicile du patient.
- Si la porte de l'enceinte thermostatique n'est pas vitrée : il faut veiller à mettre un schéma à l'extérieur avec l'emplacement des différents médicaments.
- Veillez à ce qu'il n'y ait pas de contact entre les éléments réfrigérants du fond de l'enceinte et les médicaments.
- L'enceinte thermostatique ne doit pas se trouver près d'une source de chaleur, posséder une bonne circulation de l'air, et sur la prise on doit trouver la mention « ne pas débrancher » (Recommandations de Gestion des Produits de Santé soumis à la Chaîne du Froid, 2009).

### **4.5.1.3. La traçabilité des biosimilaires et des biomédicaments**

La traçabilité est obligatoire pour tout type de médicaments, mais elle est d'autant plus importante dans le cas des biomédicaments et des biosimilaires. Ceci est dû à l'utilisation de protéines recombinantes thérapeutiques et aux événements indésirables qui peuvent en découler, notamment les réactions immunologiques. Il faut dans ce cas agir le plus rapidement possible pour retrouver les patients et rappeler les lots concernés.

La traçabilité de ces médicaments commence sur le site de fabrication, comme nous l'avons expliqué dans les parties précédentes avec des contrôles stricts et des essais cliniques, elle se poursuit lors du transport du laboratoire chez le grossiste et jusqu'à la pharmacie comme nous venons de le démontrer ci-dessus et aussi grâce au numéro de lot.

Au niveau hospitalier, le biosimilaire doit être clairement identifiable, pour ne pas le confondre avec le biomédicament de référence. Actuellement la traçabilité s'effectue à l'aide de l'étiquetage, ceci est insuffisant car le biomédicament et le biosimilaire n'ont pas toujours la même DCI. Un autre point non négligeable est la prescription en DCI, elle est justifiée dans le cas d'un médicament classique et de son générique, mais elle peut prêter à confusion dans le cas des biosimilaires : par exemple l'époétine alpha : biomédicament ou biosimilaire ? Des solutions sont actuellement en cours d'études au niveau des autorités pour pallier ces déficiences, il est notamment évoqué la mise en place d'un dossier individuel des prescriptions mis à jour par le médecin prescripteur (Samake R, 2009).

A la pharmacie de ville, la traçabilité est plus facile car le pharmacien ne peut procéder à une substitution biomédicament contre biosimilaire. La question se pose seulement s'il y a prescription de biosimilaires ou prescription de biomédicaments. Lors de la délivrance de ces médicaments, on procède à un enregistrement où on y fait figurer le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription initiale hospitalière, le nom, l'adresse et la spécialité du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament et la quantité délivrée.

## **4.5.2. Les conseils du pharmacien**

Au-delà de son rôle de contrôle de qualité que nous venons d'évoquer, le pharmacien joue également un rôle bienfaisant envers ses patients. Il se doit d'être à leur écoute, mais aussi de les former à l'utilisation de ces produits. Souvent les personnes feront appel à une infirmière pour l'injection des médicaments, mais il arrive que certaines personnes, aidées de leur famille, choisissent de le faire eux-mêmes, après une formation par l'infirmière.

### **4.5.2.1. Conseils liés à la délivrance**

Le pharmacien doit s'assurer en premier lieu que le patient connaît son traitement et l'utilisation des produits. Il est important de lui rappeler qu'une bonne observance du traitement est primordiale pour une meilleure qualité et efficacité.

En second lieu, le pharmacien se doit d'expliquer au patient que le transport du produit s'effectue dans une pochette isotherme et qu'arrivé à son domicile celui-ci doit replacer le produit hors de la pochette isotherme dans le centre du frigo. Si le patient a plusieurs injections pour le mois de traitement, il peut les superposer mais attention au fond de son réfrigérateur qui ne doit pas être en contact avec les produits au risque de les congeler.

Les mois suivants, le patient peut présenter des effets indésirables, le pharmacien doit en premier lieu l'avertir sur l'apparition de ces effets indésirables et lui apporter des solutions : l'attitude idéale à tenir.

Voici quelques exemples sur l'attitude du pharmacien à tenir sur les principaux effets indésirables rencontrés.

#### **4.5.2.1.1. Communs aux produits injectables**

Même si le pharmacien peut dispenser ces « conseils » cela doit rester de la prévention, la manifestation d'un de ces effets indésirables doit être rapportée au médecin.

- En cas de rougeur ou de douleur au point d'injection : il faut penser à changer de site d'injection. Il faut sélectionner les sites d'injection en fonction de la couche graisseuse entre la peau et le muscle, plus celle-ci sera épaisse, moins il y aura de douleur, par exemple les cuisses ou le ventre.
- En cas de syndrome pseudo-grippal : ceci est fréquent en début de traitement, dans ce cas une injection plus lente du produit peut contribuer à l'éviter. Dans tous les cas il faut consulter son médecin qui fournira un traitement symptomatique.
- En cas de d'oubli d'injection : Dans tous les cas il ne faut pas doubler les injections, il faut faire l'injection dès que l'on s'aperçoit de l'oubli sauf si l'injection suivante est dans une journée. De plus il est impératif de contacter son médecin.

#### **4.5.2.1.2. Informations spécifiques sur les biomédicaments**

- En cas d'apparition d'hypertension artérielle : il faut surveiller les chiffres tensionnels à l'aide d'un tensiomètre et consulter son médecin qui décidera de la mise en place d'un traitement. S'il s'agit d'une aggravation de la tension artérielle (hypertension artérielle installée), il faut consulter son médecin qui pourra soit changer le traitement, soit rajouter un médicament antihypertenseur.
- En cas de d'accidents thromboemboliques ou d'anémie sévère et brusque, il faut rapidement consulter son médecin. Pour éviter ce cas de figure il faut régulièrement surveiller son hémogramme ([http//14 : www.afssaps.fr](http://14 : www.afssaps.fr)).
- En cas de manifestations gastro intestinales, manifestations respiratoires : traitement symptomatique et consultation médicale.
- En cas de troubles articulaires et musculaires : traitement symptomatique et consultation médicale, prévention possible avec de la phytothérapie : Harpagophytum ou Cassis, sur avis médical également.
- En cas de troubles avec la glycémie : il faut surveiller régulièrement les valeurs de la glycémie et savoir détecter les signes d'hyperglycémie (polyurie et polydipsie) et les

signes d'hypoglycémie (pâleur, nausée, transpiration abondante, faiblesse musculaire, tremblement, fatigue).

- En cas d'hypothyroïdie : elle peut diminuer la réponse optimale au traitement, il faut régulièrement contrôler son taux d'hormones thyroïdiennes par une prise de sang et savoir détecter les signes d'hypothyroïdies (ralentissement physique et psychique, frilosité, prise de poids, mains, pieds et doigts boudinés...), consultation médicale pour réévaluer ou pour instaurer un traitement .

#### **4.5.2.2. Mode opératoire d'utilisation des produits injectables**

Comme nous l'avons précédemment expliqué, certains patients sont formés par les infirmiers à pratiquer leurs injections eux-mêmes, il est important que le pharmacien rappelle quelques recommandations pour l'administration par voie SC.

##### **4.5.2.2.1. Pour les EPO et les G-CSF**

- Se laver les mains avant toute manipulation, avec de l'eau et du savon.
- Sortir le produit du réfrigérateur environ 30 minutes avant l'injection.
- Vérifier la qualité du produit : pas de particules visibles, seringue fonctionnelle etc.
- Si nécessaire après avoir retiré l'embout de la seringue, lui adapter l'aiguille puis chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en poussant le piston en tenant la seringue verticalement. Continuer à appuyer jusqu'à obtenir dans la seringue uniquement la quantité de produit à injecter. Dans certains cas la seringue est pré-remplie et prête à l'emploi et cette étape est alors inutile, il faut régler la dose.
- Nettoyer la peau de la zone du point d'injection avec un coton imbibé d'alcool.
- Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index.
- Piquer l'aiguille fermement dans la peau et injecter le produit.
- Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile sèche. Ne pas masser sur le site d'injection.

Le patient doit être informé quant à la gestion des déchets, il doit savoir qu'il faut placer l'aiguille et la seringue dans un collecteur destiné aux déchets perforants.

#### **4.5.2.2.2. Dans le cas de l'hormone de croissance**

- Se laver les mains avant toute manipulation, avec de l'eau et du savon.
- Sortir le produit du réfrigérateur environ 30 minutes avant l'injection.
- Examiner la solution avant l'injection et vérifier qu'elle soit limpide et incolore.
- Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- Placer la cartouche dans le stylo injecteur et régler la dose.
- Nettoyer la peau de la zone du point d'injection avec un coton imbibé d'alcool.
- Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index.
- Piquer l'aiguille fermement dans la peau et injecter le produit.
- Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile sèche. Ne pas masser sur le site d'injection.
- Il faut ensuite jeter l'aiguille et laisser la cartouche dans le stylo, replacer le capuchon et conserver le tout au réfrigérateur pendant une durée maximale de 28 jours.

## **CONCLUSION :**

Nous avons montré au fur et à mesure de cette thèse que les médicaments biosimilaires ne peuvent être assimilés à des « médicaments génériques biologiques » et qu'ils présentent de forts risques de réactions immunogènes de par leur nature et d'autant plus si leurs processus de fabrication ne sont pas rigoureusement contrôlés.

On retiendra particulièrement les notions d'interchangeabilité et de variabilité qui sont les mots-clés de cette thèse.

Des études et des enquêtes sont encore nécessaires pour améliorer « le profil de ces médicaments ». Les législations européenne et mondiale, sont en constante évolution et n'avancent pas simultanément d'un pays à l'autre. Ce qui complique l'analyse de ce profil.

Cependant ces produits étant présents à la fois dans le milieu hospitalier et à l'officine, le pharmacien se doit d'être sensibilisé sur les effets indésirables, les changements de posologie potentiels, les possibilités d'interchangeabilité ou non selon le contexte professionnel entre la spécialité de référence et le biosimilaire. Il doit également jouer son rôle de soutien psychologique dans des traitements de pathologies lourdes et souvent délicates pour ces patients.

Malgré la crainte de certains spécialistes de santé quant à l'utilisation de ces biosimilaires, il faut rester positif quant à l'avenir de ces médicaments : de nouvelles classes thérapeutiques arrivent sur le marché et ces biomédicaments offrent la possibilité enfin de pallier des dysfonctionnements physiologiques par un « traitement substitutif ».

## Bibliographie

1. **Aguerri** M-F., Berger C., Chabrol M., Chalencon J. et al., (2000), Pratique des soins ambulatoires en cancérologie, 2000,pp64-66.
2. **Bailey** J.E., Ollis D.F (1986). *In* Biochemical engineering fundamentals, Ed. Mc Graaw – Hill, New York, pp 533-657.
3. **Beresniak** A. , Duru G., Auray J-P, Fonteneau R., Lamure M., Pomey M-P., Sambuc R., (2001), Economie de la santé (5<sup>ème</sup> édition), pp 69 – 117.
4. **Berthier** A-L (2008). Pharmaceutiques-archives avril 2008, biosimilaires un marché aléatoire ?, n°156, pp52-54.
5. **Berthier** A-L (2009). Pharmaceutiques-archives avril 2009, biosimilaires nouveaux engagements, n°166, p84.
6. **Biron** P., Fuhrmann C., Escande M-C.et al., (1998), Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Bull Cancer, 1998 ; 85, pp695-711.
7. **Calop** Jean, Limat Samuel, Fernandez Christine et al., (2008) : Pharmacie clinique et thérapeutique, pp494-497.
8. **Casadevall** N, Nataf J, Viron B (2002). Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: pp 469–475.
9. **Chirino** AJ, Mire-Sluis A (2004). Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. 2004; 22, pp 1383–1391.
10. **Cleland** J-L., Powell M-F., Shire S-J (1993). The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1993; 10: pp307–377
11. **Crommelin** DJ, Bermejo T, Bissig M et al.(2005) Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharm. Eur J Hosp Pharm Sci pp 11–17.
12. **Costedoat** M, Sarraute C, Costedoat-Chalumeau N (2009): la qualité en pratique : pas à pas vers une démarche réussie, chapitre : « organisation interne et back office » 2009, pp129-132.

13. **Covic A, Wiecek A, Craig J, Cannata-Andia J, Spassovski G, Zoccali C.** *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23; pp 3731–3737.
14. **Dombret H.** (1996), *Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique*, (1996), p84 et p85.
15. **Gougerot-Pocidallo M-A.** (2002), *Polynucléaires neutrophiles humains. Revue Française des Laboratoires*. 2002, 341: pp 43-51.
16. **Hoglund (1998) M.** Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)—what is the difference? *Med Oncol* 1998; 15 pp 229–233.
17. **Horton H-R., Moran L-A.** (2002), *Principles of biochemistry*, 2002, 3<sup>ème</sup> édition, pp1-862.
18. **Hung Nguyen S, Bourouina R, Allin-Pfister A-C,** (2008, adaptation de la 4<sup>ème</sup> édition), *Manuel d’anatomie et de physiologie*, 2008, p322.
19. **Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H.** Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 5):v9-12.
20. **Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR.** Immune responses to therapeutic proteins in humans—clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3, pp 349–360.
21. **Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D et al.**(2009) « Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments », 9<sup>ème</sup> édition, pp1-193.
22. **Lévy J-P** (2008),« Hématologie et transfusion », 2008,1 ; pp5-7.
23. **Lilie H., Schwarz E., Rudolph R.,** (1998) Advances in refolding of proteins produced in *E.Coli* *Curr Opin. Biotechnol.*, 1998, 9, pp497-501.
24. **Liozon S, Fonteneau J-M** (2008) : *Législation-Gestion, les cahiers du préparateur en pharmacie*, collection Porphyre, 2008, p29.
25. **Marieb E., Lachaine R** (2006, adaptation de la 6<sup>ème</sup> édition), *Anatomie et physiologie humaine*, 2006, 16 : p194, pp631-633, 17 : pp 663-694 et 21 : pp 807-841.
26. **Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. et al,** (2008), the challenge of biosimilars, *Annals of Oncology* 19,2008, pp 411–419.
27. **Montastruc J.L.,Olivier P., Thomas A.,**(1999) « Génériques : états des lieux » *Le concours médical*, nov. 1999, pp 3160-3165.

- 28. Pagano L., Tacconelli E., Tumbarello M. (1997)** Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica*, 1997;148,pp2561-2568.
- 29. Pierrin- Lépinard S, Rosier P, (1995)** Les enjeux du médicament générique en France, 1, pp11-27.
- 30. Pollock C, Wayne Johnson D, H"orl W et al.(2008).** Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3, pp. 193–199.
- 31. Primrose S, Twyman R, Old R, Domenjoud L, Cunin R et al. (2005).** Principes de génie génétique, 2005, p5 , pp 8-25, p283.
- 32. Prugnaud J-L, Trouvin J-H, Chouaïd C, Kamioner D, Megerlin F, Pavlovic M (2011),** Les biosimilaires, édition Springer, pp1-108.
- 33. Quemoun A-C., Dufour A., (2011)** Homéopathie guide pratique, 2011, pp20-32.
- 34. Roger SD., (2006).** Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology (Carlton)* 2006; 11, pp. 341–346.
- 35. Roger SD (2010).** Biosimilars: current status and future directions, *Expert Opinions*, 2010; 10, pp1-8.
- 36. Rousselot P. (1997),** Lénograstime (rHuG-CSF glycosylé) ou filgrastime (r-metHuG-CSF) : un choix difficile ? *Hématologie*,1997 ; 3 : 560-564.
- 37. Rouveix B., Giroud J-P., Levacher M. (2001),** G-CSF : mécanisme d'action et activité anti-infectieuse, 2001 ;3 : pp83-89.
- 38. Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. (1998),** l'inflammation : les récepteurs des cytokines, 1998, pp236-240.
- 39. Samake R., (2009)** l'avènement du biosimilaire: un nouveau défi réglementaire et scientifique pour les industries de santé, pp 1-42.
- 40. Schellekens H., (2002)** Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*, 24, pp 1720–1740.
- 41. Schellekens H., (2004)** Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: a potential role for micelles. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:p2422.
- 42. Schellekens H., (2005)** Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18, pp 473-80.
- 43. Schellekens H., (2005)** Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: pp31–36.

- 44. Schellekens H.**, (2008) The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:pp174–178.
- 45. Sebahoun G.**, Vial J-P, Praloran V., (2005), *Hématologie Clinique et Biologique*, lignée granulo-monocytaire, la granulopoïèse.
- 46. Sharma B.**, (2007) Immunogenicity of therapeutic proteins: Part 2. Impact of container closures *Biotechnol Adv* 2007a; 25, pp 318–324.
- 47. Viret F**, Gonçalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P. (2006). G-CSF en oncologie. *Bulletin du cancer*. 2006; 93, 5: pp463-471.
- 48. Willoquet G.**, Talbert M., Gervais R. (2011), *Guide de pharmaco clinique*, 2011 ;2 : pp 707-737.

1. **Actualités Pharmaceutiques**, 23 Avril 2009, « bientôt des biosimilaires pour les HBPM? ».
2. **Committee for Medicinal Products for Human Use**. Concept Paper, similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone. Annex to the guideline for the development of similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: clinical issues. CHMP/Comparability Working Party/146489/ 2004 corr. 2004
3. **Committee for Medicinal Products for Human Use**. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatropin. EMEA/CHMP/94528/2005.
4. **Committee for Medicinal Products for Human Use**. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04/ 2005.
5. **Décision santé**, dossier « Biosimilaires et Princeps, comment les distinguer », auteurs : Banga B, Berthe Frédéric, 2011 (n°271), pp6-11.
6. **EMEA guidelines**: The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001; pp 67–128.
7. **EMEA guidelines**: The Commission of the European Communities. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2003; pp 46–94
8. **EMEA guidelines**: The European Parliament and the Council of the European Union. Directives 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2004;pp 34–57.
9. **EUROpe STRatégie Analyse Financière**: Les perspectives du marché mondial des biosimilaires, 2007 pp23-116.

- 10. EUROpe STratégie Analyse Financière:** Les perspectives du marché français des médicaments génériques, 2010 pp16-200.
- 11. Introduction à la biotechnologie,** éditée par les laboratoires AMGEN, 2011, pp1-33.
- 12. La revue prescrire** la DCI: un langage commun, intelligible et international, dans : Dossier: "Penser et prescrire en DCI – Une bonne pratique professionnelle." Revue Prescrire 2000; 20 (n°209), pp 606-608.
- 13. La revue prescrire** «Biosimilaires : d’alpha à zêta, toutes les époétines se valent. » Revue prescrire 2009 ;29 (n°304), p105.
- 14. Les cahiers du spécialiste** (2011) : « Anémie », numéro 5, Avril 2011, pp1-7.
- 15. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development)** (2009) La bioéconomie à l'horizon 2030: Quel programme d’action?, 2009, p252.
- 16. Rapport d’expertise de l’AFSSAPS :** des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : états des lieux, 12 juillet 2011, pp1-19.
- 17. Rapport de synthèse du LEEM comité BIOTECH et de GENOPOLE** (2008) : Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandation pour l’attractivité de la France, pp1-119.
- 18. RCP Binocrit (2010):** Résumé des caractéristiques du produit Binocrit par le laboratoire Sandoz, données fournies en Septembre 2010.
- 19. RCP Eprex (2003) :** Résumé des caractéristiques du produit Eprex par le laboratoire Janssen Cilag, données fournies en Juillet 2003.
- 20. RCP Genotonorm (2002) :** Résumé des caractéristiques du produit Genotonorm par le laboratoire Pfizer, données fournies en Décembre 2002.
- 21. RCP Neupogen (2006) :** Résumé des caractéristiques du produit Neupogen par le laboratoire Amgen, données fournies en Juin 2006.
- 22. RCP Nivestim (2011) :** Résumé des caractéristiques du produit Nivestim par le laboratoire Hospira, données fournies en Février 2011.
- 23. RCP Omnitrope (2006) :** Résumé des caractéristiques du produit Omnitrope par le laboratoire Sandoz, données fournies en Avril 2006.
- 24. RCP Retacrit (2009) :** Résumé des caractéristiques du produit Retacrit par le laboratoire Hospira, données fournies en Novembre 2009.
- 25. RCP Tevagrastim (2009) :** Résumé des caractéristiques du produit Tevagrastim par le laboratoire Teva, données fournies en Mars 2009.

**26. RCP Zarzio (2009)** : Résumé des caractéristiques du produit Zarzio par les laboratoires Sandoz, données fournies en Juin 2009.

**27. Recommandations de Gestion des Produits de Santé soumis à la Chaîne du Froid** rédigé par l'Ordre National des Pharmaciens (édition 2009), pp1-20.

Les sites internet consultés :

- 1.** <http://1 : www.legifrance.gouv.fr> (code de la santé publique et de la sécurité sociale)  
Date de consultation : 20 juillet 2011.
- 2.** <http://2 : www.boiron.fr>  
Date de la consultation : 8 Mars 2011
- 3.** <http://3 : www.galenicoral.free.fr/granule/granule.html>  
Date de la consultation : 8 Mars 2011
- 4.** <http://4 : www.amgen.fr>  
Date de consultation : 11 janvier 2011.
- 5.** [http://5 : www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires\\_JB\\_%20sept-09.pdf](http://5 : www.ichv.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Biosimilaires_JB_%20sept-09.pdf)  
Date de consultation : 15 Juin 2011.
- 6.** <http://6 : www.repere-medical.com>  
Date de consultation : 17 Février 2011.
- 7.** [http://7: Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, « définition AMM» http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalite-des-AMM/\(offset\)/0](http://7: Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, « définition AMM» http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalite-des-AMM/(offset)/0)  
Date de consultation : 26 Mai 2011.
- 8.** <http://8 : www.arcatsante.org/essais/annexes/europe.html> (annexes : répertoires des essais thérapeutiques en France sur le VIH et le SIDA, édition 1996)  
Date de consultation : 8 Janvier 2011.
- 9.** <http://9 : www.arcatsante.org/essais/annexes/europe.html>  
Date de consultation 26 Mai 2011.
- 10.** <http://10: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>  
European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins 2007.  
Date de la consultation: 1 Juin 2011.
- 11.** <http://11: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf> (EMEA guideline, 2006)  
Date de la consultation:10 Juin 2011.

- 12.** <http://12: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf> (EMA guideline, 2006)  
Date de la consultation: 10 Juin 2011.
- 13.** <http://13: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf> (EMA guideline, 2007)  
Date de la consultation: 1 Juin 2011.
- 14.** <http://14: www.afssaps.fr>  
Date de consultation: 12 Février 2011.
- 15.** <http://15 : www.fda.gov> (dernière mise à jour février 2011)  
Date de la consultation : 14 Juillet 2011.
- 16.** <http://16: www.actinbiotech.com>. Législation américaine (2010)  
Date de la consultation : 26 Juin 2011.
- 17.** <http://17 : www.bulletins-electroniques.com/actualites/059/59583.html> (2009)  
Date de consultation : 12 Juin 2011.
- 18.** [http://18 : www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/bmwp/4283205en.pdf\[s3\]](http://18 : www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/bmwp/4283205en.pdf[s3])(EU guideline, 2005)  
Date de consultation: 26 Juin 2011.
- 19.** <http://19: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/biolog/2008-consult-seb-pbu-rep-rap/index-eng.php> (Quebec, Canada: Health Canada, 2008)  
Date de la consultation: 26 Juin 2011.
- 20.** <http://20 : www.pharmaceutiques.com>  
Date de consultation : 19 Novembre 2011.
- 21.** <http://21 : www.guidechem.com/products/113427-24-0.html>  
Date de consultation : 23 Octobre 2011.
- 22.** [http://22 : www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp\\_1004.html](http://22 : www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_1004.html)  
Date de consultation : 19 Novembre 2011.
- 23.** <http://23: www.meddispar.fr>  
Date de consultation : 08 Novembre 2011.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 6 avril 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par Déborah PINHEIRO

Sujet : Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ?Jury :Président : **Béatrice FAIVRE**, MCU-HDR, Pharmacien, ULDirecteur : **Béatrice FAIVRE**, MCU-HDR, Pharmacien, UL

Juges :

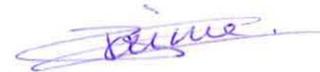
**David ATTIVI**, Pharmacien hospitalier, CHR Neufchâteau**Emmanuelle BOSCHETTI**, Pharmacien, PH, CHU Brabois**Nicole DUVAL-EHRENFELD**, Pharmacien Officiel,  
Laneuveville devant Nancy

Vu,

Nancy, le 29/02/2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

**Béatrice FAIVRE**

Vu et approuvé,

Nancy, le 7 mars 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,  
**Francine PAULUS**

Vu,

Nancy, le 15.03.2012.

L'Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine,

**Jean-Pierre FINANCE**

N° d'enregistrement : 3919



N° d'identification :

**TITRE**

**Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ?**

Thèse soutenue le 6 Avril 2012

Par Déborah PINHEIRO

**RESUME :**

La difficulté à traiter certaines maladies, en cancérologie et hématologie essentiellement, appelle à chercher de nouveaux traitements. Pour ces pathologies, les médicaments biologiques ont offert des Améliorations du Service Médical Rendu souvent majeures. Ce travail met en avant la différence entre les médicaments produits par génie génétique, que l'on nomme biomédicaments ou biosimilaires et les médicaments obtenus par synthèse chimique, que l'on nomme princeps ou génériques, afin de comprendre que les biosimilaires ne sont pas des génériques. Comparativement aux génériques et aux médicaments, le biomédicament et le biosimilaire doivent satisfaire à des conditions supplémentaires, tant au niveau de la clinique que de la législation avant leur mise sur le marché.

**MOTS CLES :**

Biosimilaire, Biomédicament, Immunogénicité, Interchangeabilité, Intérêt Thérapeutique, Economie et Dispensation.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
FAIVRE Béatrice	Hématologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
③ – Médicament  
5 - Biologie

2 -- Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle