



HAL
open science

Le cadre réglementaire et juridique du médicament biosimilaire : un frein à son développement ?

Laurence Nivohanitra Sylvia Ramanantsoa

► **To cite this version:**

Laurence Nivohanitra Sylvia Ramanantsoa. Le cadre réglementaire et juridique du médicament biosimilaire : un frein à son développement ?. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297575

HAL Id: hal-03297575

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297575>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2018

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le, 11 Septembre 2018 sur un sujet dédié à :

LE CADRE RÉGLEMENTAIRE ET JURIDIQUE DU MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE : UN FREIN À SON DÉVELOPPEMENT ?

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

LAURENCE NIVOHANITRA SYLVIA RAMANANTSOA
née le 10 Janvier 1992 à Laxou

Membres du Jury

Président : Pr. Philippe MAINCENT Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Nancy

Juges :

Dr. Marianne PARENT Maitre de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy

Mme Anne SAPIN-MINET Maitre de Conférences HDR

M. Hugues PREVOST Docteur en Pharmacie, Pharmacien Assurance Qualité

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen/Directrice des études

Julien PERRIN

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Igor CLAROT

Responsable de la Cellule de Formation Continue

Marie-Paule SAUDER

et individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable de la Commission d'agrément

François DUPUIS

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</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>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</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>
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 galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>

Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en 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.

De 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 FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement et la réussite de ces six années d'études et à l'élaboration de cette thèse.

À MONSIEUR PHILIPPE MAINCENT,

Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Nancy.

Merci pour votre implication, votre disponibilité et vos conseils tout au long de la rédaction. Le temps que vous m'avez consacré en relecture et corrections m'a permis de clôturer sereinement le travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

À MADAME ANNE SAPIN-MINET,

Maitre de Conférences HDR à la Faculté de pharmacie de Nancy.

Je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail et d'avoir accepté d'être membre du jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et sincère considération.

À MADAME MARIANNE PARENT,

Maitre de Conférences à la Faculté de pharmacie de Nancy.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter d'être membre du jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression d'un grand respect.

À MONSIEUR HUGUES PREVOST,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien Assurance Qualité.

Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation du travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

À MA FAMILLE

Tout particulièrement, je remercie ma mère pour sa patience et son amour maternelle sans faille. Je te présente ma plus grande reconnaissance et mes remerciements pour m'avoir soutenue et motivée tout au long de mes études. Que ce travail soit le témoignage de mon affection et ma reconnaissance.

À ma grande sœur Marie-Christine, mon plus grand modèle. Je te remercie de m'avoir encouragé sur cette voie professionnelle et de m'avoir appris l'amour du travail.

À mes deux petits frères, Pierre-Michaël et Nicolas pour les précieux instants partagés en famille.

À MES AMIS

Merci à vous, John, Morys, Na Yeon et Edouard pour la bonne humeur, le soutien et la motivation que vous avez réussis à me communiquer durant l'élaboration de cette thèse.

À MES COLLÈGUES

Je remercie notamment Madame Nicola Trombach pour m'avoir fait découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	15
I. GÉNÉRALITÉS	17
I.1. MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE	17
I.1.1. Définition	17
I.1.2. Notion de « Bioéquivalence »	17
I.2. MÉDICAMENT BIOLOGIQUE SIMILAIRE	18
I.2.1. Définition	18
I.2.2. Différences entre un médicament générique et un biosimilaire	19
I.2.3. Notion de « Biosimilarité ».....	21
I.2.4. Principales classes pharmacologiques des produits biologiques	21
I.3. MÉDICAMENTS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES	24
I.3.1. Définition	24
I.3.2. Procédé de fabrication	24
II. RÉGLEMENTATION DU MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE	34
II.1. EN EUROPE.....	34
II.1.1. Législation et directives européennes.....	34
II.1.2. Autorisation de mise sur le marché	38
II.1.3. Pharmacovigilance et traçabilité	50
II.1.4. Substitution et interchangeabilité	51
II.1.5. Biosimilaires approuvés en Europe	52
II.2. AUX ÉTATS-UNIS	54
II.2.1. Législation et directives américaines	54
II.2.2. Autorisation de mise sur le marché	56
II.2.3. Biosimilaires approuvés aux Etats-Unis.....	57
II.3. AU CANADA.....	58
II.3.1. Réglementation et directives canadiennes.....	58
II.3.2. Autorisation de mise sur le marché canadien.....	59
II.3.3. Pharmacovigilance et traçabilité	61
II.3.4. Biosimilaires approuvés au Canada	61
II.4. AU JAPON.....	62
II.4.1. Réglementation et directives japonaises.....	62
II.4.2. Autorisation de mise sur le marché	63
III. PROTECTION JURIDIQUE ET LITIGES DE BREVET	66
III.1. PROTECTIONS JURIDIQUES DU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	66
III.1.1. Brevet de base	66
III.1.2. Brevets secondaires	67
III.1.3. Certificat Complémentaire de Protection (CCP).....	67
III.1.4. Brevet européen	68
III.2. EN EUROPE.....	71
III.2.1. Procédure d'opposition au brevet européen	71

III.2.2. Litige de brevets au niveau national	72
III.2.3. Exemple de litige de brevets en Europe : Genentech et Hospira	73
III.3. AUX ÉTATS-UNIS	74
III.3.1. Procédure “Patent Dance”	74
III.3.2. Exemple de litige de brevets aux Etats-Unis : Amgen et Sandoz	75
III.4. AU CANADA	76
III.4.1. Déroulement du litige de brevet	76
III.4.2. Exemple de litige de brevet au Canada : Amgen Canada et Apotex	77
III.5. AU JAPON	78
CONCLUSION	80
RÉFÉRENCES	82
GLOSSAIRE	87
RÉSUMÉ	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Profil typique de la concentration sanguine d'un médicament après administration orale	18
Figure 2 : Procédé de fabrication d'une protéine recombinante	25
Figure 3: Composition d'un bioréacteur	29
Figure 4: Évolution du cadre réglementaire européen des biosimilaires	38
Figure 5 : Logigramme simplifié de la procédure centralisée.....	39
Figure 6 : Modules CTD 3 à 5 d'un médicament biosimilaire.....	40
Figure 7 : Demandes d'AMM pour un médicament biologique de référence et un médicament biosimilaire.....	41
Figure 8 : Caractérisation par LC-MS de la séquence primaire des acides aminés d'un biosimilaire et de son médicament de référence.....	45
Figure 9 : Procédure de demande de brevet européen	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Différences entre un médicament chimique et un médicament biologique.....	20
Tableau 2 : Principaux systèmes hôtes utilisés pour la fabrication d'une protéine recombinante	27
Tableau 3 : Types de chromatographie utilisés dans la purification des protéines.....	32
Tableau 4 : Directives générales relatives aux biosimilaires.....	36
Tableau 5 : Directives spécifiques relatives aux biosimilaires	37
Tableau 6 : Substitution dans les pays d'Europe	52
Tableau 7 : Biosimilaires autorisés en Europe	53
Tableau 8 : Biosimilaires approuvés aux États-Unis.....	58
Tableau 9 : Différences entre le dossier d'AMM d'un médicament générique et un biosimilaire.....	60
Tableau 10 : Biosimilaires approuvés au Canada.....	61
Tableau 11 : Différences et similarités entre le dossier d'enregistrement d'un médicament de référence et celui d'un biosimilaire	63
Tableau 12 : Biosimilaires (BS) approuvés au Japon	65

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : « Area Under the Curve » ; Aire sous la Courbe

BCM : Banque cellulaire maitresse

BCT : Banque cellulaire de travail

BLA : « Biologic License Application », Demande d'autorisation de mise sur le marché américain pour un nouveau médicament biologique

BMBL : Bureau des médicaments brevetés et de la liaison

BPCI : « Biologics Price Competition and Innovation Act », loi sur la compétition des prix des médicaments biologiques et l'innovation

BS : Biosimilaire

CHMP : « Committee for Medicinal Products for Human use », Comité des produits à usage humain

CPP : Certificat Complémentaire de protection

DCI : Dénomination commune internationale

EEE : Espace économique européen

EMA : « European Medicines Agency », Agence Européenne du Médicament

EPO : Erythropoïétine

FDA : « Food and Drug Administration », Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FSH : Hormone folliculo-stimulante

G-CSF : « Granulocyte Colony Stimulating Factor », facteur de croissance granulocytaire

hCG : choriogonadotropine humaine

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

MHLW « Ministry for Health Labour and Welfare », Ministère japonais de la Santé, du Travail et des affaires sociales

NDA : « New Drug Application », Demande d'autorisation de mise sur le marché américain pour un nouveau médicament

OEB : Office Européen des brevets

PBU : Produit biologique ultérieur

PGR : Plan de Gestion de Risques

PMDA : « Pharmaceuticals and Medical Devices Agency », Agence japonaise des médicaments et des dispositifs médicaux

R&D : Recherche et Développement

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

INTRODUCTION

Le cadre juridique qui entoure l'autorisation, la fabrication et la distribution des médicaments dans l'espace économique européen (EEE) est décrit dans la directive CE n° 83/2001. Elle introduit pour la première fois en Europe le concept de « biosimilaire », c'est-à-dire un médicament biologique qui est similaire à un autre médicament biologique, appelé « médicament de référence » déjà autorisé dans l'EEE. Elle décrit les exigences pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en se basant sur des études comparatives afin de démontrer la similarité des deux produits biologiques en termes de qualité, sécurité et efficacité. Le but de la directive est d'ouvrir une voie réglementaire pour les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent développer un médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence une fois que son exclusivité commerciale touche à sa fin, offrant ainsi la possibilité aux entreprises pharmaceutiques de développer un biosimilaire qui obtiendrait les mêmes indications thérapeutiques que son médicament de référence.

Bien que la stratégie d'AMM pour les biosimilaires semble pouvoir s'assimiler à celle des médicaments génériques, c'est-à-dire une simple démonstration de la bioéquivalence à un médicament chimique de référence, cette méthode a été considérée non appropriée et insuffisante dans le cas des biosimilaires dû à la complexité moléculaire et l'hétérogénéité intrinsèque des produits biologiques issus des biotechnologies. Les caractéristiques qualitatives de la substance active sont largement dépendantes du procédé de fabrication et la moindre variation dans ce procédé impacterait la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit. Par conséquent, la législation européenne a établi un cadre réglementaire réservé aux médicaments biologiques similaires. Il s'applique aux protéines recombinantes bien caractérisées telles que l'insuline, la somatropine, l'érythropoïétine ou encore le facteur de croissance granulocytaire G-CSF (« Granulocyte Colony Stimulating Factor »). Des directives spécifiques aux héparines à basse masse moléculaire, interférons alpha et anticorps monoclonaux ont été également publiées par le Comité des Produits à Usage Humain (CHMP pour « Committee for Medicinal Products for Human Use ») de l'Agence européenne des Médicaments (EMA pour « European Medicines Agency »), elles abordent les aspects qualité, précliniques et cliniques à prendre en compte lors de la demande d'AMM du biosimilaire.

Aux États-Unis, en Mars 2010, un cadre réglementaire pour le développement de biosimilaires a enfin été instauré grâce à la loi sur la compétition des prix des médicaments biologiques et l'innovation BPCI (« Biologics Price Competition and Innovation Act »). L'Agence américaine pour les produits alimentaires et médicamenteux, FDA (« Food and Drug Administration »), soutient d'une part le développement des médicaments biologiques similaires en proposant une voie réglementaire d'AMM abrégée pour ce type de médicament, et d'autre part, elle encourage l'innovation en fixant une période d'exclusivité des données de 12 ans pour tout nouveau médicament biologique.

Après le succès des médicaments génériques, les biosimilaires représentent un domaine prometteur pour les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques. Cependant, leur cadre réglementaire en Europe, comme aux États-Unis, reste assez complexe et comporte encore de nombreuses ambiguïtés qui ont donné lieu à des poursuites judiciaires. Les droits de propriété intellectuelle sont devenus l'obstacle le plus important au développement des biosimilaires et ont mené à de nombreux litiges de brevet entre les grandes entreprises pharmaceutiques « innovatrices » et celles des biosimilaires.

Cette thèse est organisée en trois parties distinctes et a pour objectif d'exposer la situation actuelle des biosimilaires au niveau scientifique, mais surtout réglementaire et juridique en prenant en compte les lois et directives publiées dans les plus grandes puissances économiques qui sont l'Europe, les États-Unis, le Canada et le Japon.

La première partie va permettre de différencier le médicament générique du médicament biologique similaire et de donner une définition à la notion de « biosimilarité ». Elle présentera ensuite les grandes classes pharmacologiques de médicaments biologiques et exposera finalement le procédé de fabrication des médicaments issus des biotechnologies. La deuxième partie sera centrée sur le cadre réglementaire des médicaments biologiques similaires. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon seront décrites afin de pouvoir observer les similitudes et les différences réglementaires, mais aussi concernant la politique de substitution et d'interchangeabilité entre deux médicaments biologiques. Enfin, la troisième partie va exposer le cadre juridique et les litiges de brevets afin de mieux cerner les obstacles liés à la propriété intellectuelle qui seraient une des causes principales du développement et du succès modéré des biosimilaires.

I. GÉNÉRALITÉS

I.1. Médicament générique

I.1.1. Définition

Après l'expiration du brevet d'un médicament, une autre industrie pharmaceutique a la possibilité de fabriquer un médicament « identique » à ce médicament et le déposer sur le marché après approbation des autorités réglementaires compétentes.

D'après le Code de la Santé publique, un médicament générique est un médicament, identique ou équivalent à un médicament de marque appelé princeps, qui « a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » [Legifrance, 2016].

Le médicament générique est considéré « identique » au médicament princeps mais n'exige pas les mêmes coûts financiers élevés en Recherche et Développement (R&D). Par conséquent, il est automatiquement délivré par substitution dans les pharmacies d'officine et son prix ne représente que 30 à 40% du prix du princeps.

I.1.2. Notion de « Bioéquivalence »

Étant donné que la sécurité et l'efficacité du médicament princeps ont déjà été prouvées par des études cliniques et par son utilisation prolongée lors de sa mise sur le marché, la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament générique est allégée et n'exige pas la réalisation des études cliniques et précliniques. Celles-ci sont remplacées par des études de « bioéquivalence » réalisées sur peu de sujets, de 100 à 1000 et comparent la biodisponibilité d'un médicament générique avec la biodisponibilité de son médicament princeps. [ANSM, 2012]

La plupart des formulations galéniques des médicaments, telles que les comprimés ou les capsules, sont conçues pour préserver la substance active jusqu'à sa libération sur son site d'action. À moins que celui-ci soit la paroi du tube digestif, le médicament doit tout d'abord passer dans la circulation générale sanguine avant d'être transporté jusqu'à son site d'action. La biodisponibilité est donc définie comme étant la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale sanguine et est généralement évaluée par trois paramètres pharmacocinétiques : [Saville, 2007]

- l'aire sous la courbe (AUC ou « Area Under the Curve ») ;
- la concentration sanguine maximale (C_{max}) ;
- le temps auquel la concentration sanguine maximale est atteinte (t_{max}) ;

La figure 1 [Pierini et Vogel Anderson, 2013] ci-dessous représente un profil typique de la concentration sanguine d'un médicament après administration orale.

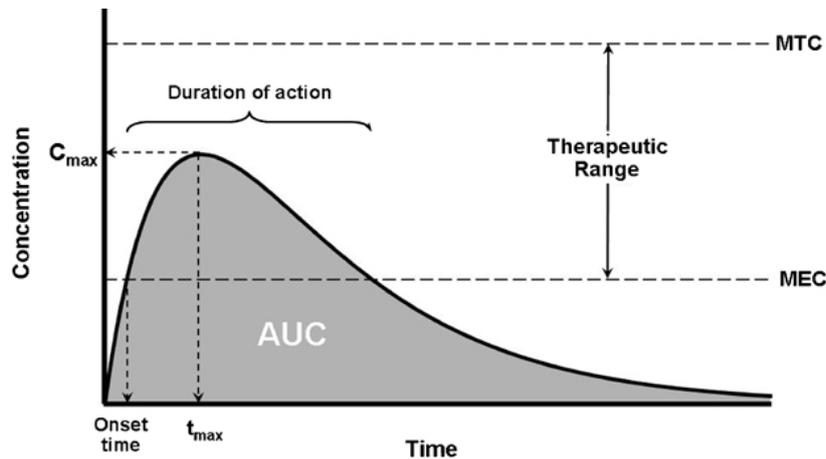


Figure 1: Profil typique de la concentration sanguine d'un médicament après administration orale

La bioéquivalence est démontrée lorsqu'il n'y a pas de différence cliniquement significative entre ces trois paramètres pharmacocinétiques, c'est-à-dire que les deux médicaments ont des profils de biodisponibilité sensiblement identiques après la même dose administrée. Cela permet d'assurer l'obtention des mêmes effets attendus chez le patient, ainsi que la sécurité et l'efficacité du médicament générique.

I.2.Médicament biologique similaire

I.2.1.Définition

Le médicament biologique est défini comme un "médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle". Il peut s'agir d'une protéine, telle que l'érythropoïétine ou l'insuline, d'une enzyme produite naturellement par l'homme, d'un anticorps monoclonal, d'un produit dérivé du sang, d'un produit médical immunologique comme un sérum ou un vaccin, d'un allergène ou même d'un produit thérapeutique génétique ou cellulaire [Legifrance, 2016].

Dans certains cas, les médicaments biologiques peuvent être fabriqués spécifiquement pour atteindre la cible souhaitée, le rôle des prescripteurs et des pharmaciens est donc crucial dans la prise en charge médicamenteuse du patient.

Le médicament biologique similaire, ou biosimilaire, est quant à lui un “médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique que le médicament biologique de référence” [Code de la Santé Publique, 2016]. La complexité du procédé de fabrication et la variabilité biologique des matières premières ne permettent pas aux biosimilaires de remplir les conditions pour être définis comme des médicaments génériques.

Par conséquent, le biosimilaire est, au même titre que le médicament biologique, un médicament unique. Des études comparatives plus complètes que celles requises pour le médicament générique doivent être réalisées afin de prouver la similarité avec le médicament biologique de référence.

I.2.2. Différences entre un médicament générique et un biosimilaire

Un médicament générique est une copie d'un médicament chimique de petite taille et de structure simple, tel que le paracétamol ou l'aspirine. Sa structure simple est clairement identifiée, toutes ses caractéristiques peuvent être analysées en laboratoire et des copies identiques sont obtenues en suivant le procédé de fabrication par synthèse chimique.

A l'inverse, un biosimilaire est similaire à un médicament biologique qui possède une structure complexe ne pouvant pas être synthétisée par chimie classique et qui a une taille beaucoup plus grande. A titre d'exemple, un anticorps monoclonal peut avoir une masse moléculaire de 150 000 Dalton et être composé de 20 000 atomes, alors que celui d'une molécule d'aspirine n'est que de 180 Dalton et se compose de 21 atomes.

Les médicaments biosimilaires sont constitués de protéines ou de polypeptides dont le repliement, la conformation et la glycosylation peuvent influencer sur les propriétés pharmacologiques, cliniques et non cliniques du médicament.

La fabrication des médicaments biologiques est très complexe et n'est pas aisément reproductible, elle utilise la technologie de l'ADN recombinant et est réalisée au sein de systèmes vivants tels que des cellules animales ou des micro-organismes qui sont sujets à une haute variabilité intrinsèque et extrêmement sensibles aux légères variations dans le procédé de fabrication. Contrairement à la population homogène de molécules fabriquées par synthèse chimique, des produits très hétérogènes avec de nombreuses impuretés et sensibles aux facteurs environnementaux sont obtenus.

Enfin, un produit biologique peut être identifié par l'organisme comme étant un élément étranger et provoquer une réaction immunitaire, alors que les médicaments chimiques sont généralement de taille trop faible pour être reconnus par le système immunitaire.

Ces différences sont de ce fait les raisons qui imposent une distinction entre un médicament générique qui est identique à son médicament de référence et un biosimilaire qui n'est pas identique mais plutôt « similaire » à son médicament de référence.

Le tableau 1 résume les différences observées entre un médicament chimique et un médicament biologique.

Tableau 1: Différences entre un médicament chimique et un médicament biologique

	Médicament chimique	Médicament biologique
Taille et structure	<ul style="list-style-type: none"> - Structure simple - Petite taille - Basse masse moléculaire (0,18 kDa pour une molécule d'aspirine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Structure très complexe - Taille 1 000 plus grande que le médicament chimique - Haute masse moléculaire (de 19 kDa pour une petite protéine comme filgrastim à 150 kDa pour un anticorps monoclonal)
Procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse chimique avec des réactions connues et prédictibles de matières premières connues - Obtention de copies identiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Technologie complexe de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire unique - Obtention de copies non identiques
Assurance qualité	Environ 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	Environ 250 tests et contrôles
Caractérisation	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée	Caractérisation complète difficile
Stabilité et pureté	<ul style="list-style-type: none"> - Produit homogène - Haute pureté et stabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit hétérogène - Nombreuses impuretés - Sensibles aux changements d'environnement
Immunogénicité	Faible potentiel immunogène	Fort potentiel immunogène

I.2.3. Notion de « Biosimilarité »

À la différence du médicament générique associé à la notion de bioéquivalence, un médicament biosimilaire doit prouver sa « biosimilarité » avec le médicament de référence. Cela signifie que :

- le produit biologique similaire est hautement similaire à un produit biologique de référence, malgré quelques différences mineures concernant des composants sans impact clinique ;
- il n'y a pas de différences cliniques significatives entre le biosimilaire et la référence en termes de sécurité, qualité et efficacité du produit. [FDA, 2009]

Malgré l'amélioration des méthodes analytiques, les techniques d'analyse disponibles jusqu'à présent n'ont pas la capacité de détecter avec précision l'ensemble des différences structurelles et fonctionnelles entre deux produits protéiques dû à leur extrême complexité. Par conséquent, une simple étude de bioéquivalence n'est pas suffisante pour assurer la sécurité, efficacité et la similitude d'action avec le médicament de référence. La similarité et la variabilité entre les deux produits doivent être évaluées de manière approfondie par des études précliniques et cliniques [Legifrance, 2001].

I.2.4. Principales classes pharmacologiques des produits biologiques

La classification pharmacologique permet de différencier les produits biologiques leur nature : vaccins, anticorps monoclonaux, facteurs de croissance, hormones, insulines, immunomodulateurs, facteurs de coagulation et anticoagulants.

Dans ce chapitre, nous allons décrire la nature et les principales indications des molécules pour lesquelles on peut trouver actuellement un ou plusieurs biosimilaire(s) commercialisés en Europe, aux Etats-Unis, au Canada ou au Japon.

I.2.4.1. Immunomodulateurs / Anticorps monoclonaux

Dans cette catégorie pharmacologique, les biosimilaires actuellement sur le marché sont exclusivement représentés par des inhibiteurs du TNF-alpha, aussi appelés anti-TNF-alpha.

Le TNF alpha ou facteur de nécrose tumorale est une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires de maladies inflammatoires chroniques, graves et invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Les inhibiteurs du TNF-alpha sont des anticorps monoclonaux se comportant comme des récepteurs solubles du TNF-alpha par fixation, ils diminuent le TNF alpha sérique, permettant ainsi de contrôler l'inflammation et l'évolution de ces maladies inflammatoires [ANSM, 2016].

Il y a à ce jour deux types d'inhibiteurs du TNF-alpha qui sont commercialisés sur le marché des biosimilaires :

- les biosimilaires ayant pour substance active l'anticorps monoclonal infliximab et pour médicament de référence Remicade®, celui-ci est utilisé en traitement de deuxième intention chez les adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn d'intensité modérée à sévère ou fistuleuse, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante ou encore le rhumatisme psoriasique.
- les biosimilaires constitués de l'anticorps monoclonal etanercept et ayant pour médicament de référence Enbrel® qui est généralement utilisé en cas d'échec avec d'autres médicaments ou traitements chez les adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou dans certaines formes d'arthrite juvénile idiopathique.

1.2.4.2.Facteurs de croissance cellulaire

Cette catégorie pharmacologique est actuellement représentée par la molécule filgrastim et la molécule époétine alfa sur le marché des biosimilaires [ANSM, 2016].

1.2.4.2.1.Filgrastim

La molécule filgrastim est une protéine qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse, elle est également appelée « facteur de croissance de la lignée granulocytaire » et abrégée G-CSF pour « Granulocyte colony-stimulating factor ».

Il existe au moins un biosimilaire ayant pour substance active filgrastim commercialisé sur le marché européen, américain, canadien et japonais.

Entre autres, on peut trouver 7 biosimilaires commercialisés en Europe qui ont tous pour médicament de référence Neupogen®, celui-ci est indiqué généralement dans le traitement des neutropénies afin de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. Par exemple, il est indiqué en administration à long terme chez les enfants ou adultes atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique, mais aussi chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxiques dans la réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles.

1.2.4.2.2.Epoétine alfa

L'époétine alfa est une protéine recombinée hautement similaire à l'érythropoétine humaine (EPO) qui est un facteur de croissance induit par l'hypoxie tissulaire et qui stimule principalement la production de globules rouges.

Il y a actuellement 5 biosimilaires sur le marché européen qui ont tous Eprex® comme médicament biologique de référence, celui-ci est prescrit dans le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénales ou de certains types de cancer.

1.2.4.3.Hormones

1.2.4.3.1.Insuline glargine

L'insuline glargine est une hormone recombinante hautement similaire à l'insuline humaine, elles sont toutes les deux des hormones hypoglycémiantes et ont pour principale fonction de réguler le métabolisme du glucose. Elles inhibent la production de glucose par le foie et stimulent sa captation périphérique par les muscles et le tissu adipeux afin de diminuer la glycémie [ANSM, 2016].

Lantus® est le médicament de référence des deux biosimilaires commercialisés en Europe et au Japon, il est utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans dans le traitement du diabète insulino-dépendant.

1.2.4.3.2.Somatropine

La somatropine est une hormone qui joue un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines, et qui favorise également la croissance pendant l'enfance et l'adolescence.

Omnitrope de Sandoz est le tout premier biosimilaire à avoir été autorisé en 2006 dans toute l'Europe, son médicament de référence est Genotropin®. Il est utilisé dans la prise en charge de l'enfant présentant des troubles de la croissance due à un déficit en hormone de croissance, l'enfant de petite taille en raison d'une insuffisance rénale chronique ou d'un syndrome de Turner et l'enfant présentant le syndrome de Prader-Willi afin d'améliorer sa croissance et sa composition corporelle. Il est également utilisé en thérapie de substitution chez l'adulte qui présente un déficit marqué en hormone somatotrope [ANSM, 2016].

1.2.4.3.3.Follitropine alfa

La follitropine alfa est une hormone recombinée hautement similaire à l'hormone folliculo-stimulante (FSH), celle-ci est une hormone sexuelle produite par l'hypophyse et modulatrice de la fonction génitale. Elles stimulent les ovaires et la production d'ovules chez les femmes et induisent la spermatogenèse chez les hommes.

Le médicament de référence des biosimilaires actuellement sur le marché est GONAL-f®, il est indiqué chez les femmes en procréation médicale assistée afin de stimuler les ovaires et produire plus d'un ovule à la fois, chez les femmes qui ne produisent pas d'ovules et chez les femmes présentant une carence sévère en hormone lutéinisante (LH) et en hormone

folliculo-stimulante (FSH) en association avec un médicament contenant de la LH afin de stimuler la maturation des ovules dans les ovaires. Chez l'homme, il est utilisé en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG) pour stimuler la production de spermatozoïdes chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique [ANSM, 2016].

I.3.Médicaments issus des biotechnologies

I.3.1.Définition

La biotechnologie représente un ensemble de techniques utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou des dérivés de ceux-ci pour créer ou modifier des produits ou des processus dans un but spécifique, par exemple pour la production microbienne de substances chimiques, la bioremédiation des sols pollués ou la fabrication industrielle des médicaments biologiques.

I.3.2.Procédé de fabrication

Les médicaments issus des biotechnologies sont conçus à partir de systèmes vivants modifiés génétiquement très sensibles aux moindres changements dans le procédé de fabrication et aux conditions environnementales. Il est donc dit que « le procédé de fabrication fait le produit », c'est-à-dire que le produit, ici la protéine recombinante, sera constante et identique à elle-même tant que les conditions de sa fabrication restent constantes et identiques. L'installation d'un procédé de fabrication et les lignées cellulaires obtenues sont uniques pour chaque fabricant.

La plupart des biosimilaires sont conçus par la technologie de l'ADN recombinant, caractérisée par le transfert d'ADN « étranger » dans une cellule en utilisant des vecteurs viraux ou non viraux. La méthode utilisant un plasmide, vecteur d'origine bactérienne, est décrite en détail dans le chapitre suivant.

La figure 2 [Misra, 2012] ci-dessous présente le procédé de fabrication d'une protéine recombinante par cette technologie et les sources de variations possibles entre les fabricants.

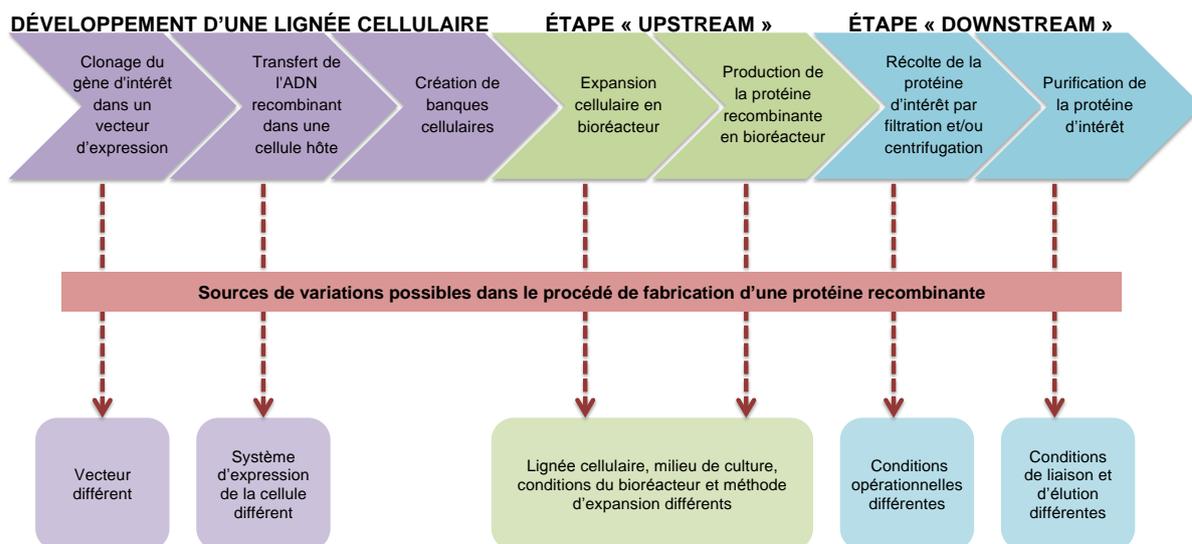


Figure 2 : Procédé de fabrication d'une protéine recombinante

I.3.2.1. Préparation de l'ADN recombinant

La première étape consiste à insérer l'ADN du gène d'intérêt d'origine humaine dans un transporteur d'ADN capable de réplication autonome, appelé « vecteur d'expression », afin d'obtenir l'ADN recombinant qui clonera le gène exprimant la protéine d'intérêt thérapeutique.

Pour cela les enzymes de restriction « endonucléases » vont d'abord cliver l'ADN humain pour l'isoler et ouvrir le vecteur d'expression, appelé « plasmide », qui est un fragment d'ADN circulaire d'origine bactérienne.

Les enzymes de liaison « ADN ligases » vont ensuite insérer l'ADN donneur dans le vecteur en liant ces fragments d'ADN afin d'obtenir l'ADN recombinant qui est donc une combinaison de l'ADN d'origine humaine avec l'ADN d'un vecteur d'origine bactérienne.

I.3.2.2. Transfert de l'ADN recombinant dans la cellule hôte

L'ADN recombinant est transféré dans une cellule hôte procaryote ou eucaryote afin d'assurer la transcription et la traduction de l'ADN nécessaires pour la synthèse de la protéine d'intérêt thérapeutique. S'il agit d'un transfert dans une bactérie, on appellera ce processus « transformation », mais si l'ADN recombinant est transféré dans une cellule eucaryote, on parlera de « transfection ».

La cellule procaryote se distingue d'une cellule eucaryote par l'absence de noyau dans son cytoplasme, ce qui explique que la transcription et la traduction d'ADN soient simultanées et qu'il n'y ait pas ou peu de modifications post-traductionnelles de la protéine synthétisée.

Le choix du type d'hôte est dépendant de la nature et de la complexité de la protéine, mais aussi du système apportant le meilleur rendement au moindre coût. Le tableau 2 [Demain et Vaishnav, 2009] page suivante présente les avantages et inconvénients des principaux systèmes hôtes utilisés lors de la fabrication d'une protéine recombinante.

Tableau 2 : Principaux systèmes hôtes utilisés pour la fabrication d'une protéine recombinante

Cellules procaryotes				
Systèmes d'expression	Exemples	Avantages	Inconvénients	Protéines obtenues
Bactéries	<i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Génétique connue - Faible cout de production - Haut rendement - Conditions de culture simple - Facilement adaptable à la production à grande échelle - Protocole de transformation simple 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas ou peu de modifications post-traductionnelles - Production de protéines simples - Formation de corps d'inclusion - Présence d'endotoxines - Repliement inefficace des protéines 	<p>Insuline</p> <p>Hormone de croissance</p>
Cellules eucaryotes				
Systèmes d'expression	Exemples	Avantages	Inconvénients	Protéines obtenues
<p>Levures</p> <p>Champignons</p>	<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i></p> <p><i>Aspergillus niger</i></p>	<p>Mêmes avantages que les bactéries, mais aussi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'endotoxines - Modification post-traductionnelles simples - Repliement des protéines efficace 	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse de glycoprotéines simples - Faible potentiel de sécrétion pour les grandes protéines - Modifications post-traductionnelles non souhaitées (glycosylation) 	<p>Antigène de surface de l'hépatite B</p> <p>GM-CSF</p> <p>Insuline</p>
Cellules de mammifère	<p>Cellules d'ovaires d'hamster chinois</p> <p>Cellules humaines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse de grosses protéines recombinantes complexes - Pas d'endotoxines 	<ul style="list-style-type: none"> - Culture cellulaire difficile - Cout élevé de production - Faible rendement 	<p>Anticorps monoclonaux</p> <p>EPO</p>
Cellules d'insecte infectées avec Baculovirus	<i>Spodoptera frugiperda</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Rendement élevé - Culture cellulaire plus simple - Pas d'endotoxines - Modification post-traductionnelles - Glycosylation semblable aux glycosylations en cellules mammaliennes - Repliement des protéines efficace 	<ul style="list-style-type: none"> - Milieu de culture cher - Utilisation industrielle pas encore opérationnelle 	Vaccins

Comme l'indique le tableau 2, l'ADN recombinant d'une protéine de grande taille et de structure complexe nécessitant des modifications post-traductionnelles telle que l'EPO aura une cellule de mammifère comme système hôte. Par contre, si la protéine d'intérêt a une structure simple comme une hormone de croissance, les bactéries seront préférentiellement choisies comme système hôte étant donné leurs conditions de culture simples et leur haut rendement.

I.3.2.3.Création de banques cellulaires

Une fois l'ADN recombinant transféré dans une cellule, celle-ci est mise en culture dans un milieu sélectif contenant un agent de sélection afin de s'assurer que seules les cellules recombinantes qui possèdent le vecteur et le gène de résistance pourront survivre dans ce milieu sélectif. Par exemple, pour un ADN recombinant transféré dans une bactérie, le milieu de culture contiendra un antibiotique comme agent de sélection et le vecteur comportera le gène thérapeutique mais également un gène de résistance à l'antibiotique.

Les lignées cellulaires sont ensuite analysées selon plusieurs critères dont leur croissance, leur productivité et leur viabilité, et un seul clone recombinant sera ensuite choisi pour initier la production de la protéine d'intérêt à l'échelle industrielle. À partir de ce clone, deux types de banques de cellules sont conçues et cryo-conservées afin d'assurer la reproductibilité du procédé de fabrication :

- une banque cellulaire maitresse (BCM) composée d'environ 100 tubes contenant 10^6 cellules préparées directement à partir du clone recombinant sélectionné,
- et une banque cellulaire de travail (BCT) préparée à partir d'un ou plusieurs tubes de la BCM.

Chaque lot de production est initié à partir d'un tube de la BCT, les différents lots de production sont ainsi toujours créés à partir du même clone recombinant sélectionné [Demain et Vaishnav, 2009].

I.3.2.4.Etape « Upstream »

L'étape « Upstream » marque réellement le début de la production de la protéine recombinante à l'échelle industrielle, elle se décompose en 2 phases : l'expansion cellulaire et la production cellulaire en bioréacteur.

1.3.2.4.1.Définition d'un « bioréacteur »

Un bioréacteur est une enceinte permettant la culture de tous types de cellules ; il est équipé d'agitateurs ainsi que de dispositifs de régulation et de pilotage des paramètres physicochimiques tels que la température, la pression, le CO₂ dissous, l'oxygène dissous et le pH. La figure 3 [Interpharma, 2016] schématise la composition d'un bioréacteur.

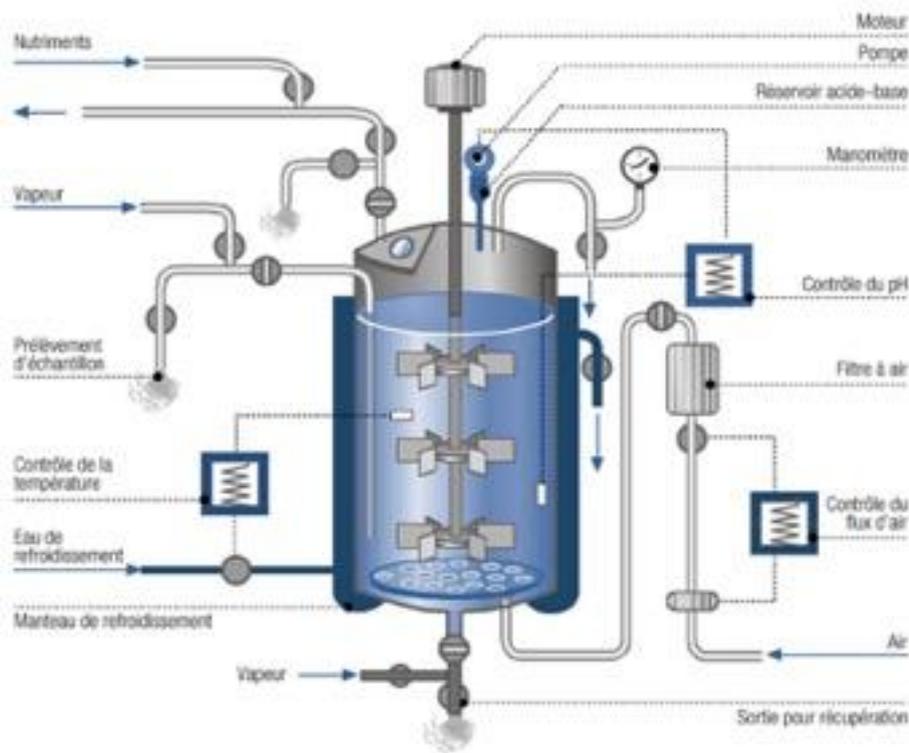


Figure 3: Composition d'un bioréacteur

Un bioréacteur doit s'alimenter en substrat afin d'obtenir une culture cellulaire. Il faut distinguer trois types de mode d'alimentation en substrat :

- par « batch » ou discontinu : le bioréacteur n'est pas alimenté de manière continue en substrat, les nutriments essentiels sont introduits uniquement au début de la culture et en une seule fois.
- par « fed-batch » ou partiellement alimenté en substrat : des solutions nutritives sont ajoutées au bioréacteur à certains intervalles de la production sans qu'il y ait soutirage du milieu.
- par perfusion ou continu : L'ajout de solutions nutritives et le retrait de milieu se font en continu tout au long de la production à un même débit afin que le volume reste constant.

Les modes d'alimentation par perfusion et par « fed-batch » sont les plus utilisés dans la production de protéines recombinantes, avec une préférence pour le dernier mode étant donné sa simplicité d'utilisation et son haut rendement. Cependant, ils présentent aussi des risques de contaminations et de modifications post-traductionnelles non désirées [Li, Zhou, Yang et al., 2005].

1.3.2.4.2.Expansion cellulaire et production en bioréacteur

L'expansion cellulaire et la production en bioréacteurs constituent les deux phases de l'étape « Upstream » du procédé de fabrication des protéines recombinantes.

Tout d'abord, il est nécessaire de préparer le milieu de culture à l'aide d'un tube de la banque cellulaire de travail (BCT) placé dans un milieu contenant des nutriments essentiels comme des sels organiques, des acides aminés, des oligoéléments, des vitamines, des sources de carbone, de l'oxygène, des agents tampons, des lipides. Cette culture cellulaire est alors amplifiée par des passages successifs dans des petits bioréacteurs de taille croissante de 2 à 50 litres.

Une fois la concentration cellulaire optimale obtenue, la culture est placée dans le bioréacteur final de taille industrielle, appelé aussi fermenteur, dans lequel le processus de fermentation a lieu. La croissance cellulaire est ainsi amplifiée et il y a production de la protéine recombinante. Il y existe deux systèmes d'expression : le système d'expression intracellulaire dans lequel la protéine d'intérêt reste à l'intérieur de la cellule, comme c'est le cas chez les bactéries, et le système d'expression extracellulaire qui correspond à la sécrétion de la protéine d'intérêt à l'extérieur de la cellule, comme dans le cas des cellules mammaliennes.

La production du lot est arrêtée lorsque la croissance est jugée satisfaisante, celle-ci est déterminée par la mesure de critères définis tels que l'absorbance [Eibl, 2009].

1.3.2.5.Étape « Downstream »

L'étape post-production « Downstream » a pour objectif de récolter la protéine d'intérêt et d'effectuer sa purification complète.

1.3.2.5.1.Récolte de la protéine d'intérêt

Une fois la phase de production terminée, les protéines d'intérêt doivent être séparées des cellules et déchets pour être récoltées : on parle de « clarification primaire » du milieu de culture.

Dans le cas d'un système d'expression intracellulaire, il faut d'abord récupérer la biomasse, c'est-à-dire les cellules contenues dans le fermenteur, et éliminer le milieu de culture. Les cellules sont ensuite lysées par choc osmotique afin d'extraire les protéines d'intérêt.

Pour un système d'expression extracellulaire, les protéines sont secrétées à l'extérieur de la cellule dans le milieu de culture, par conséquent les cellules sont d'abord éliminées, puis le milieu de culture contenant les protéines est recueilli.

Dans les deux cas, les protéines d'intérêts se retrouvent mélangées aux déchets, c'est-à-dire les protéines non désirées, les nutriments non consommés et les fragments de cellules. Le contenu est alors plusieurs fois filtré en profondeur et/ ou centrifugé pour concentrer le mélange contenant les protéines d'intérêts et obtenir un volume réduit qui sera ensuite purifié.

1.3.2.5.2.Purification

Afin d'obtenir une protéine de pureté optimale, il est nécessaire de réaliser plusieurs et différentes étapes de purification par la technique de chromatographie.

Dans certains cas, les fabricants vont parfois tout d'abord concentrer à nouveau le filtrat par filtration membranaire tangentielle pour réduire les volumes d'élution avant la réalisation des chromatographies.

La chromatographie d'affinité est la première étape de la purification ; la protéine est retenue sur un support et les impuretés sont éluées. Cette technique de chromatographie, permettant un taux de purification d'environ 90%, est donc très efficace mais également très coûteuse puisqu'elle représente 60 à 80 % du coût de production de l'anticorps. À titre d'exemple, les anticorps monoclonaux sont retenus sur une colonne chromatographique dont la phase stationnaire est généralement produite à base de « protéine A » qui est une résine onéreuse et peu résistante.

La deuxième étape de purification se compose généralement de chromatographies échangeuses d'ions qui vont éliminer les protéines non désirées, les sels et les éventuels résidus. Le taux de pureté de la protéine recombinante peut alors atteindre 99 % [Kelley, 2009].

La dernière étape de purification par chromatographie est appelée « polissage », il s'agit le plus souvent d'une chromatographie par interactions hydrophobes. Elle élimine les impuretés restantes, celles-ci peuvent être liées au procédé ou au produit, entre autres les substances étroitement apparentées à la protéine d'intérêt telles que les polymères, les fragments et autres formes mal repliées.

Parallèlement, les protéines vont être soumises à des variations de pH pour inactiver les virus qui auraient pu être potentiellement présents à l'intérieur des cellules utilisées lors de la production et une filtration stérilisante afin d'obtenir un taux de pureté proche de 100%.

Le tableau 3 [Ritchie, 2017] page suivante présente les caractéristiques de ces types de chromatographies généralement utilisées dans la purification de protéine.

Tableau 3 : Types de chromatographie utilisés dans la purification des protéines

Type de chromatographie	Principe	Liaison	Élution des protéines
Affinité	Séparation des protéines par interaction spécifique	Fixation spécifique et réversible d'une protéine à un ligand lié à la matrice (phase stationnaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Élution spécifique : ligand de compétition - Élution non-spécifique : conditions qui rompent les interactions protéine/protéine
Échange d'ions	Séparation des protéines en fonction de leur charge de surface nette	<p>Phase stationnaire est équilibrée avec un tampon de faible force ionique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Échange d'anions : phase stationnaire chargée positivement qui se lie à des protéines chargées négativement ; - Échange de cations : phase stationnaire chargée négativement qui se lie à des protéines chargées positivement. 	Élution avec un tampon de force ionique élevée ou augmentation (échange de cations) / diminution (échanges d'anions) du pH du tampon
Interactions hydrophobes	Séparation des protéines en fonction de leur caractère hydrophobe	Protéines sont fixées à une phase stationnaire dans un tampon de force ionique élevée	Élution avec un tampon force ionique faible

I.3.2.6. Mise en forme pharmaceutique et conditionnement du médicament biologique

L'étape de formulation galénique est cruciale pour la stabilité de la protéine en termes de structure, d'activité biologique et de sécurité, elle permet de conférer au produit sa forme médicamenteuse optimale.

L'administration d'un médicament biologique n'est jusqu'à présent possible que par voie injectable. La protéine recombinante est associée aux excipients et peut se trouver sous deux types de formulation :

- une préparation lyophilisée à reconstituer avant injection, elle est réalisée par lyophilisation permettant d'améliorer la stabilité mais qui reste un procédé stressant non supporté par toutes les protéines;
- une préparation liquide stérile qui sera directement injectée au patient.

Les excipients choisis doivent non seulement assurer la bonne solubilité de la protéine recombinante, mais également garantir sa stabilité afin d'éviter la dénaturation de la protéine qui peut entraîner la perte de son activité thérapeutique ou l'apparition d'effets indésirables graves chez le patient par immunogénicité.

Enfin le conditionnement du produit fini est aussi une étape critique. En effet, même après la formulation galénique, les protéines recombinantes restent fragiles et sensibles aux facteurs environnementaux. Elles ont une période de péremption courte et doivent être conservées à basse température, leurs conditions de transport et de stockage sont donc très strictes et le respect de la chaîne du froid est contrôlé jusqu'à leur administration au patient.

II. RÉGLEMENTATION DU MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE

Suite à l'expiration des brevets de nombreux médicaments biologiques et le succès des médicaments génériques, le marché des biosimilaires représente un nouvel eldorado pour les industries pharmaceutiques.

Il y a cependant une grande différence entre les biosimilaires et les génériques en termes de complexité de structure, de taille, de stabilité, de variabilité intrinsèque et d'immunogénicité. Cette distinction est donc aussi faite au niveau réglementaire par la mise en place de procédures d'enregistrement plus complètes et des lignes directrice spécifiques aux produits biologiques similaires.

Nous allons aborder dans cette deuxième partie la réglementation actuelle des biosimilaires dans les pays d'Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon afin de mieux cerner le contexte légal et réglementaire dans lequel le marché des biosimilaires évoluent.

II.1. En Europe

II.1.1. Législation et directives européennes

En 2001 par la directive européenne CE n° 83/2001 (Amendement M2, chapitre 4), la législation et les organismes réglementaires européens reconnaissent officiellement le statut de médicament biologique similaire, mais ce n'est qu'en 2004 avec la directive CE n°27/2004 qu'une procédure d'autorisation de mise sur le marché dédiée au médicament biosimilaire est mise en place. Tout comme les médicaments génériques, les biosimilaires peuvent être autorisés seulement après la période d'exclusivité qui protège le médicament de référence. Celle-ci est harmonisée en Europe à 8 ans de protection administrative des données à partir de la date d'AMM et peut être complétée par une période d'exclusivité commerciale complémentaire de 2 à 3 ans [ANSM, 2016].

La directive précise cependant qu'un médicament biologique similaire ne satisfait pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique et que par conséquent, des données scientifiques d'essais appropriés devront être fournies lors de la demande d'AMM pour compléter les conditions liées à la sécurité (essais précliniques) et à l'efficacité (essais cliniques) [Legifrance, 2004].

En 2005, le CHMP, Comité des médicaments à usage humain (CHMP) au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), publie officiellement la directive générale relative aux biosimilaires dans le document CHMP/437/04, qui a pour objectif de :

- **Définir le concept de « médicament biologique similaire »** : elle indique qu'un biosimilaire ne peut être considéré comme étant un générique et que sa « biosimilarité » à un médicament biologique de référence doit être justifiée à tous les niveaux (qualité, sécurité et efficacité).
- **Exposer des principes généraux à appliquer lors de la demande d'AMM pour un biosimilaire** : elle donne, entre autres, des instructions sur le choix du médicament biologique de référence, précisant que celui-ci doit être autorisé en Europe depuis plus de 8 ans sur la base d'un dossier complet en accord avec l'article 8 de la Directive CE n°83/2001. Elle précise que le biosimilaire doit avoir une forme pharmaceutique, une concentration et voie d'administration identique à celles du médicament de référence choisi, ainsi qu'une substance active hautement similaire à celle de la référence.
- **Fournir un guide pour les industries pharmaceutiques** concernant les conditions requises et les données scientifiques exigées lors de la demande d'AMM d'un biosimilaire en Europe.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a approuvé par le biais de cette procédure le plus grand nombre de biosimilaires à l'échelle mondiale et cela lui a donc permis d'obtenir les informations les plus complètes concernant la sécurité et l'utilisation clinique des biosimilaires. Au fil des années, l'EMA va publier des lignes directrices scientifiques supplémentaires pour aider les laboratoires à se conformer aux exigences réglementaires spécifiques à des catégories de biosimilaires, ces directives sont mises à jour périodiquement afin de suivre le progrès en biotechnologique, les méthodes analytiques et l'expérience de l'utilisation clinique.

Les tableaux **4 et 5** [EMA, 2018] page suivante listent les directives générales et directives spécifiques concernant les biosimilaires applicables à ce jour, publiées et révisées par l'EMA.

Tableau 4 : Directives générales relatives aux biosimilaires

DIRECTIVES GÉNÉRALES		
Nom original et référence	Nom en français	Date d'application
« Guideline on similar biological medicinal products » CHMP/437/04 Rev 1	Directive sur les médicaments biosimilaires	30 Avril 2015 <i>(Première version publiée en 2005)</i>
« Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) » EMA/CHMP/BWP/247713/2012	Directive sur les médicaments biosimilaires contenant des protéines issues des biotechnologies comme substance active : Normes Qualité	1 ^{er} Décembre 2014 <i>(Première version publiée en 2006)</i>
« Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues » EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1	Directive sur les médicaments biosimilaires contenant des protéines issues des biotechnologies comme substance active : Aspects non cliniques et cliniques	1 ^{er} Juillet 2015 <i>(Première version publiée en 2006)</i>

Tableau 5 : Directives spécifiques relatives aux biosimilaires

DIRECTIVES SPÉCIFIQUES		
Nom de l'annexe et référence	Type de biosimilaire	Date d'application
« Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins » EMA/CHMP/BMWP/301636/2008	Époétine alfa	1 ^{er} Octobre 2010 <i>(Première version publiée en 2006)</i>
« Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor » EMA/CHMP/BMWP/31329/2005	Facteur de croissance de la lignée granulocytaire	1 ^{er} Juin 2006
« Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins » EMA/CHMP/BMWP/118264/2007	Héparines de basse masse moléculaire	Octobre 2009
« Similar medicinal products containing somatropin » EMA/CHMP/BMWP/94528/2005	Somatropine	1 ^{er} Juin 2006
« Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues » EMA/CHMP/BMWP/203543/2010	Anticorps monoclonaux	1 ^{er} Décembre 2012
« Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon alpha » EMA/CHMP/BMWP/102046/2006	Interféron alpha recombinant ou interféron alpha pégylé recombinant	23 Avril 2009
« Similar biological medicinal products containing interferon beta » EMA/CHMP/BMWP/652000/2010	Interféron beta	1 ^{er} Septembre 2013
« Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone » EMA/CHMP/BMWP/671292/2010	Hormone folliculo-stimulante recombinante	1 ^{er} Septembre 2013
« Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues » EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev1	Insuline humaine	1 ^{er} Septembre 2015 <i>(Première version publiée en 2006)</i>

Enfin, la figure 4 [Ganan Jimenez et Brake, 2011] ci-dessous résume l'évolution du cadre réglementaire des biosimilaires en Europe.

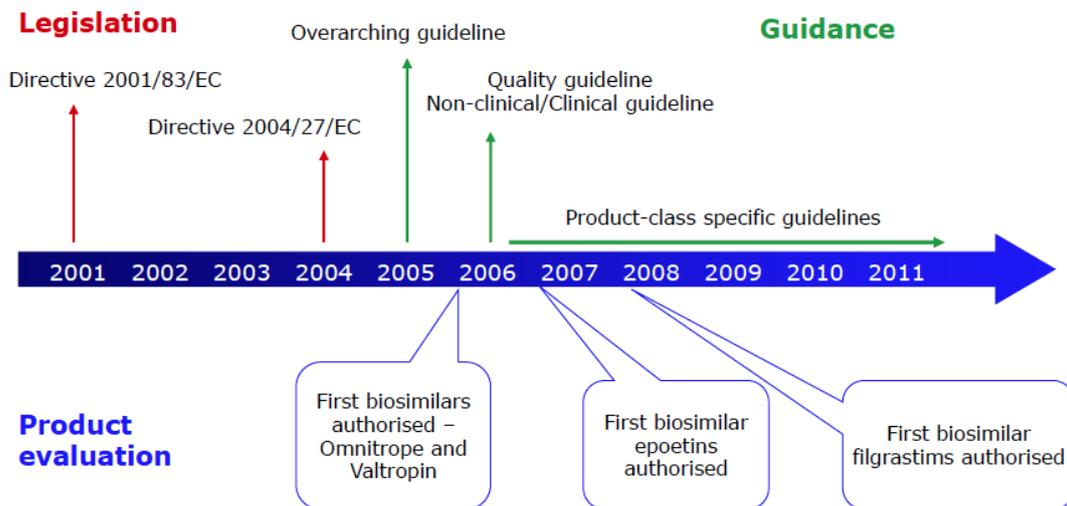


Figure 4: Évolution du cadre réglementaire européen des biosimilaires

II.1.2. Autorisation de mise sur le marché

II.1.2.1. Procédure centralisée

En Europe, la procédure centralisée doit être obligatoirement réalisée pour toute demande d'AMM concernant :

- les médicaments issus des biotechnologies conformément au règlement CE n°726/2004, et par conséquent les médicaments biologiques similaires;
- les médicaments de thérapie innovante;
- les médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales;
- les médicaments orphelins.

Cette procédure repose sur l'évaluation coordonnée d'un dossier unique transmis aux États membres de l'Union européenne, elle permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les pays membres sous un nom de marque unique avec un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage communs aux 28 États membres [ANSM, 2014].

La figure 5 page suivante est un schéma simplifié du déroulement de la procédure centralisée.

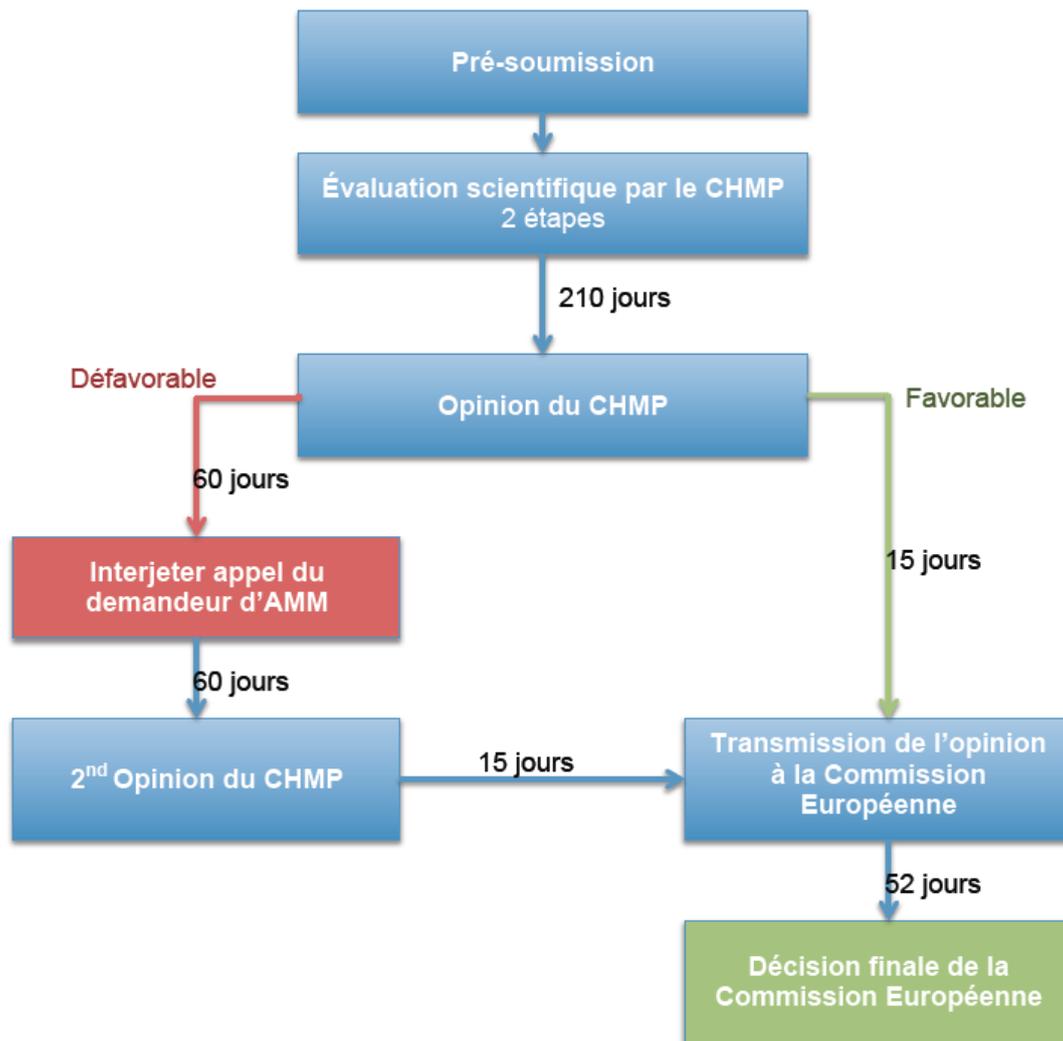


Figure 5 : Logigramme simplifié de la procédure centralisée

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA).

II.1.2.2. Dossier d'enregistrement

Le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du biosimilaire se présente sous la forme du « Common Technical Document » (CTD) et doit être complété afin d'obtenir l'approbation pour commercialiser le médicament biologique similaire sur le marché européen. La figure 6 [Ganan Jimenez et Brake, 2011] page suivante représente les modules CTD d'un dossier d'enregistrement d'un médicament biosimilaire qui sont affectés par les exercices de comparabilité.

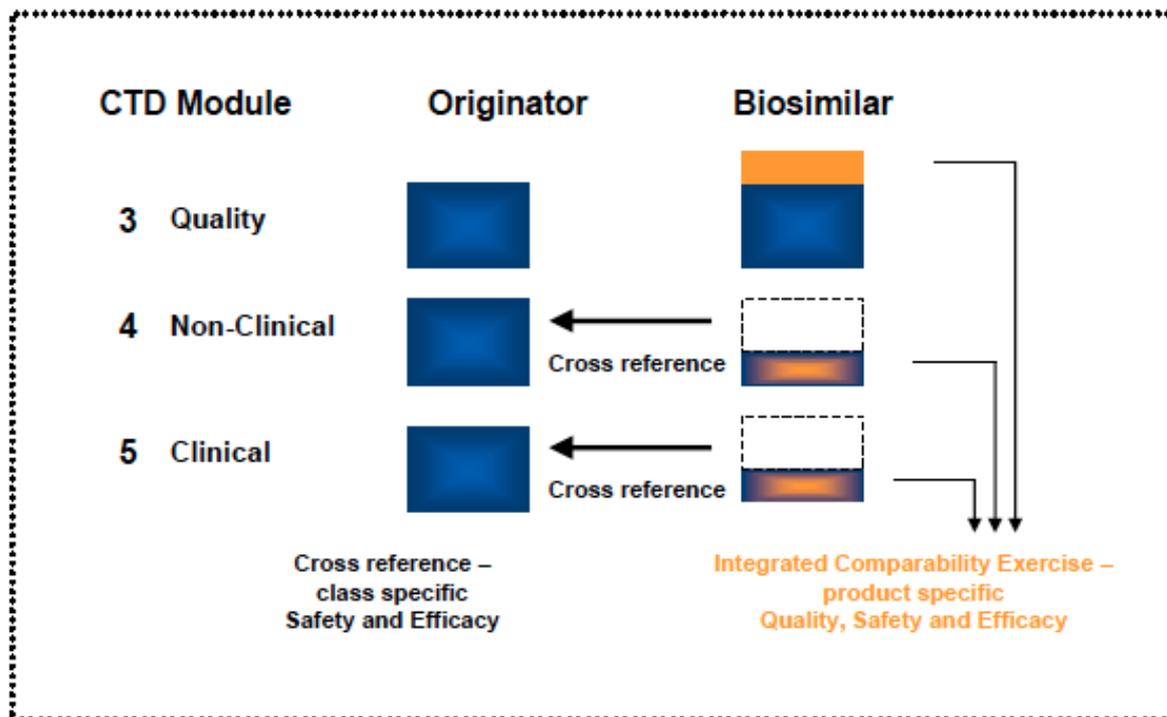


Figure 6 : Modules CTD 3 à 5 d'un médicament biosimilaire

- **Les modules 1 et 2** du CTD ne sont pas représentés sur le schéma car ils contiennent les mêmes exigences que pour tout autre nouveau médicament, c'est-à-dire la partie administrative spécifique à chaque pays d'Europe contenant entre autres le système de Pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques (PGR), et les résumés des modules 3,4 et 5.
- **Le module 3 « Qualité »** regroupe les données qualitatives du médicament biologique de référence et les données qualitatives du biosimilaire qui sont comparées extensivement par un exercice de comparabilité afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, propriétés physico-chimiques ou biologiques. Elles sont représentées sur la Figure 2 par un rectangle orange « Integrated Comparability Exercise ».
- **Le module 4** est réduit, il ne contient que les éléments comparatifs relatifs à la sécurité du biosimilaire. L'exercice de comparabilité n'établit pas le profil de sécurité du biosimilaire, déjà connu avec le médicament biologique de référence, mais permet d'identifier les éventuelles différences qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité.

- **Le module 5** est également réduit et comprend les éléments comparatifs relatifs à l'efficacité du biosimilaire. Il confirme l'équivalence thérapeutique entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence [ANSM, 2016].

Le dossier de demande d'AMM est basé sur des études comparatives à un médicament biologique sélectionné comme référence avec l'obligation de soumettre des données dans les trois modules : qualité, sécurité et efficacité.

II.1.2.3. Exercice de comparabilité

Contrairement au circuit réglementaire du médicament générique qui est court et qui se limite à un dossier d'enregistrement simplifié bibliographique contenant les données de qualité et de bioéquivalence, la similarité du biosimilaire au médicament de référence doit être évaluée de manière beaucoup plus approfondie par la réalisation d'un exercice de comparabilité.

La figure 7 [EMA, 2017] compare sous la forme d'une pyramide les données nécessaires pour la demande d'AMM d'un médicament biologique de référence et d'un biosimilaire.

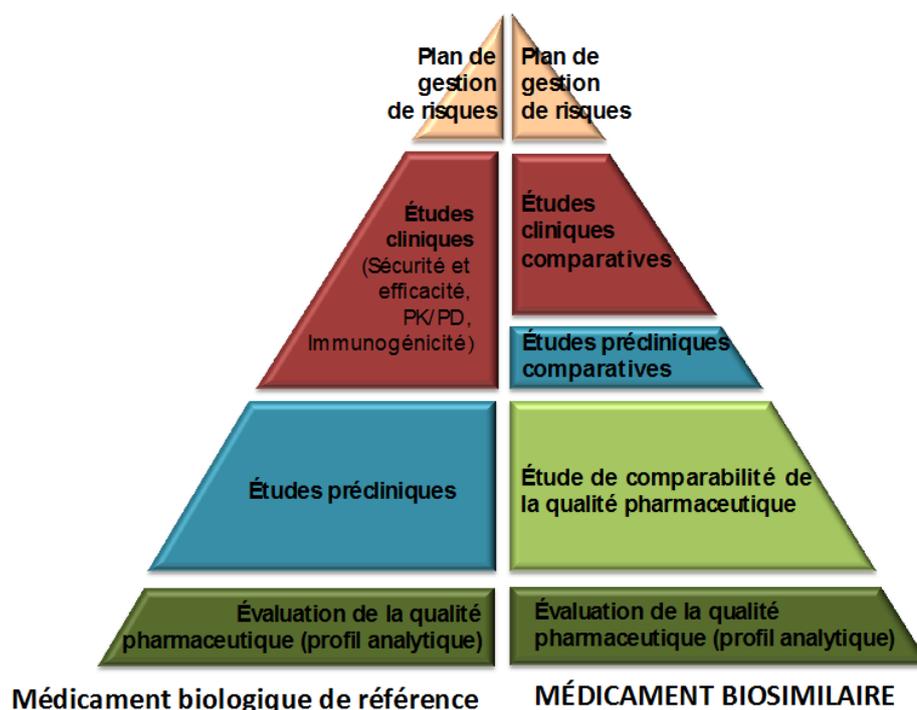


Figure 7 : Demandes d'AMM pour un médicament biologique de référence et un médicament biosimilaire

Les deux premières bases du triangle correspondent aux données analytiques liées à la qualité pharmaceutique du biosimilaire et représentent la quantité la plus importante des données nécessaires pour obtenir l'AMM. Plus le biosimilaire a démontré un profil analytique

« hautement similaire » au médicament de référence lors de la première étape de l'exercice de comparabilité, moins il sera nécessaire de transmettre aux autorités réglementaires compétentes une quantité importante de données pour les études précliniques et cliniques comparatives.

Dès le développement du biosimilaire, la comparabilité entre les deux produits doit être justifiée pour chacun de ces domaines :

- 1) Évaluation et comparabilité de la qualité pharmaceutique ;
- 2) Comparabilité des données précliniques ;
- 3) Comparabilité des données cliniques, incluant si nécessaire des essais cliniques.

L'exercice de comparabilité a donc pour but de démontrer que le biosimilaire et son médicament de référence sont hautement similaires pour toutes ces étapes et qu'il n'y a pas de différences cliniques significatives entre les deux produits [EMA, 2017].

II.1.2.3.1.Évaluation et comparabilité de la qualité pharmaceutique

La comparabilité de la qualité avant, pendant et après le développement du biosimilaire.

En premier lieu, le fabricant de biosimilaire doit réaliser une caractérisation complète physicochimique et biologique de plusieurs lots représentatifs du médicament de référence. Puis, il doit établir un procédé de fabrication qui assurera la production d'un biosimilaire hautement similaire au médicament de référence. Enfin, pendant et après le développement du biosimilaire, il doit réaliser une comparaison du profil de qualité pharmaceutique entre son produit et le médicament de référence.

Une qualité pharmaceutique suffisante pour un biosimilaire est confirmée par un haut degré de similarité moléculaire avec son médicament de référence.

a. Procédé de fabrication

Généralement, le fabricant de biosimilaire n'a pas accès à la description complète du procédé de fabrication du médicament de référence, il doit donc en amont analyser de manière approfondie le princeps avant de pouvoir établir le procédé de fabrication du biosimilaire ; cela inclut le type de cellule-hôte, la formulation et le conditionnement utilisés lors de la commercialisation du médicament de référence.

Le procédé de fabrication d'un biosimilaire doit respecter les mêmes conditions que le procédé de fabrication du médicament de référence et être établi en prenant en compte toutes les directives nécessaires telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les procédures de contrôle qualité et d'assurance qualité. Il doit être optimisé de manière à minimiser l'apparition de différences analytiques entre le biosimilaire et le médicament de

référence, mais également afin d'assurer la prédiction d'un profil clinique d'efficacité et de sécurité similaire au médicament de référence. Si nécessaire, le fabricant de biosimilaire devra également justifier les changements au niveau du procédé de fabrication et évaluer les impacts potentiels sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

En règle générale, le biosimilaire doit être produit dans le même type de cellule-hôte que le médicament de référence pour réduire la probabilité d'obtenir des différences critiques au niveau des attributs qualitatifs de la protéine recombinante et éviter la production de certaines impuretés spécifiques à l'hôte. Une différence entre les cellules-hôtes utilisées peut être approuvée uniquement si le fabricant peut démontrer que la structure de la molécule produite ne va pas impacter le profil clinique du produit. Par exemple, l'hormone de croissance somatotropine produite dans des cellules de levure possède des caractéristiques similaires à la somatotropine exprimée par *Escherichia coli*. À l'inverse, l'utilisation de cellules-hôtes différentes pour la production des glycoprotéines n'est souvent pas possible puisque les motifs de glycosylation varient significativement entre deux cellules hôtes.

La description du procédé de fabrication doit être détaillée et inclure toutes les étapes de production dont la préparation de l'ADN recombinant, le transfert dans la cellule-hôte, la création des banques cellulaires, la fermentation, la purification, la récolte de la protéine d'intérêt, le stockage, la réalisation et la validation de la forme posologique, la formulation, le conditionnement et les conditions d'utilisation.

Une haute similarité au niveau du procédé de fabrication autorisera le fabricant de biosimilaire à fournir moins de données cliniques en se basant sur les résultats cliniques obtenues lors des études du médicament de référence [OMS, 2009].

b. Profil analytique du biosimilaire

Les mêmes spécifications en termes de qualité pharmaceutique sont requises pour tous les médicaments biologiques, y compris les biosimilaires.

L'évaluation de la qualité pharmaceutique du biosimilaire est requise et doit être réalisée par l'utilisation de technologie de pointe et de méthodes analytiques biochimiques, biophysiques et biologiques à la pointe du progrès afin de maximiser la probabilité de détecter les différences qualitatives significatives avec les attributs du médicament de référence. Les limites des méthodes analytiques choisies pour la caractérisation, telles que la limite de détection ou la robustesse, doivent être prises en compte lors de la détermination de la similarité entre les deux produits.

Dans certains cas, il sera recommandé d'évaluer un même critère qualité en réalisant plusieurs méthodes analytiques distinctes. Par exemple, la chromatographie d'échange

d'ions, la focalisation isoélectrique, l'électrophorèse capillaire et l'électrophorèse SDS-PAGE sont toutes des techniques analytiques utilisées pour séparer les protéines en se basant sur leur charge. Toutefois, elles sont basées sur des propriétés physicochimiques différentes et utilisées dans des conditions différentes, certaines pourraient détecter des variations d'une protéine que d'autres ne peuvent pas.

Les données pertinentes du profil qualité des deux produits doivent être obtenues par des essais analytiques appropriés et incluent [Bui, Hurst, Finch et al., 2015] :

- la caractérisation des propriétés physicochimiques, telles que la structure primaire, secondaire et tertiaire et les modifications post-traductionnelles;
- l'étude de l'activité biologique, c'est-à-dire la capacité d'un produit à réaliser l'effet biologique défini; le test biologique doit refléter le mécanisme d'action d'une protéine qui permet d'observer l'activité clinique désirée;
- l'identification et la quantification des impuretés liées au produit et au procédé de fabrication ;
- la formulation, les excipients et matières premières;
- le contrôle du processus de fabrication;
- la stabilité de la substance active et du produit fini pendant la durée de conservation dans des conditions de stockage définies
- et l'étude des propriétés immunochimiques, notamment dans le cas des anticorps monoclonaux avec la caractérisation de la spécificité, l'affinité, la cinétique de liaison et l'activité fonctionnelle du fragment Fc si nécessaire.

La comparaison directe du profil qualité entre les deux produits va ensuite permettre d'évaluer et de prédire l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité du biosimilaire.

À titre d'exemple, la figure 8 [Bui, Hurst, Finch et al., 2015] page suivante illustre la caractérisation par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) de la séquence primaire des acides aminés d'un biosimilaire et celle de son médicament de référence commercialisé en Europe.

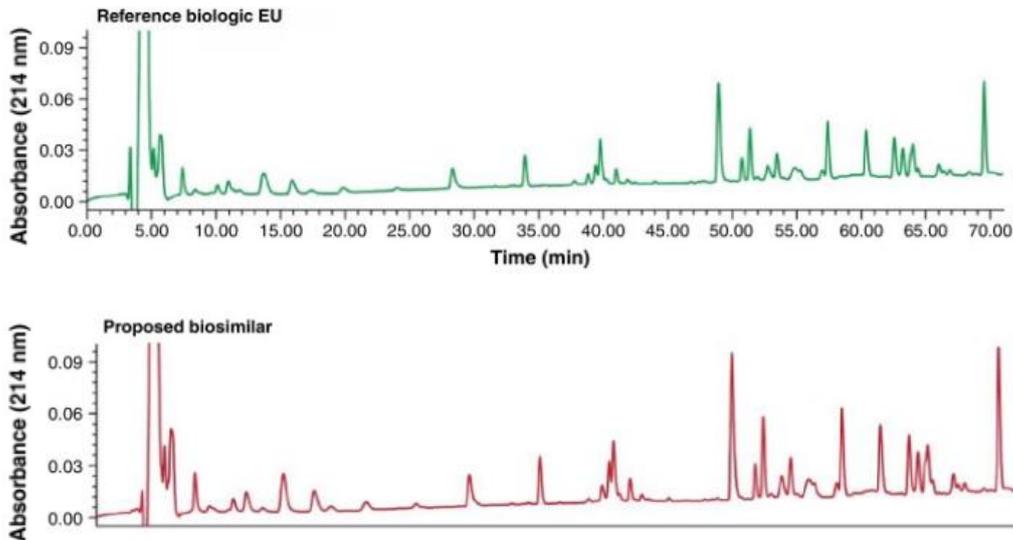


Figure 8 : Caractérisation par LC-MS de la séquence primaire des acides aminés d'un biosimilaire et de son médicament de référence

Comme on peut le voir sur la figure 8, la séquence des acides aminés est la même pour le biosimilaire et le produit de référence.

c. Étude de stabilité du biosimilaire

Les données des études de stabilité sont généralement présentées sous forme de tableaux et doivent inclure les résultats des études dans des conditions de stress et accélérées. Les données vont permettre de justifier la période de demi-vie, les conditions de transport et de stockage de la substance active, des produits intermédiaires et du produit fini.

Les données en conditions accélérées représentent un élément essentiel car elles peuvent permettre de révéler des propriétés qui n'auraient pas été détectées lors de la caractérisation précédente et ainsi montrer que des contrôles additionnels sont nécessaires afin d'assurer l'intégrité du produit pendant sa fabrication, son transport et son stockage.

À l'inverse, les études dans des conditions de stress n'apportent pas une véritable valeur ajoutée dans la comparabilité des deux produits mais les données brutes doivent être incluses dans la demande d'AMM [OMS, 2009].

II.1.2.3.2. Comparabilité des données précliniques

Des études précliniques doivent être réalisées afin d'évaluer la similarité du profil de sécurité du biosimilaire avec son médicament de référence.

a. Étape 1 : Études in vitro

Des études pharmaco-toxicologiques *in vitro*, c'est-à-dire réalisées en dehors d'un organisme vivant, vont identifier les différences liées à l'activité biologique des deux produits.

Elles incluent :

- La liaison à la ou les cible(s) induisant les effets pharmaco-toxicologiques et/ou pharmacocinétiques du médicament de référence ;
- La transmission du signal, l'activité fonctionnelle et la viabilité des cellules liées aux effets pharmaco-toxicologiques du médicament de référence.

Les études ne doivent pas juste évaluer la réponse, mais surtout être comparatives et utiliser un nombre approprié et suffisant de lots représentatifs des deux produits. À l'aide des essais *in vitro*, le fabricant de biosimilaire justifiera et prédira l'effet clinique attendu en se basant sur les connaissances scientifiques actuelles.

Cette étape *in vitro* est primordiale dans la comparabilité du profil de sécurité du biosimilaire puisqu'elle est plus spécifique et plus sensible que l'étude *in vivo* réalisée sur les animaux dans la détection de différences entre les deux produits [OMS, 2009].

b. Étape 2 : Détermination de la nécessité d'études in vivo

Si la caractérisation physicochimique et biologique, ainsi que les données des études *in vitro*, sont considérées hautement comparables à celles du médicament de référence, une étude *in vivo*, c'est-à-dire réalisées sur des animaux n'est généralement pas nécessaire.

Cependant, il est reconnu que les protéines recombinantes peuvent provoquer des effets *in vivo* qui ne peuvent pas être totalement observables par les études *in vitro*. Des études *in vivo* réalisées sur des espèces animales pertinentes peuvent s'avérer indispensables pour fournir des informations complémentaires.

La nécessité de ces études doit être justifiée et estimée en prenant en considération, entre autres, les facteurs suivants :

- Présence d'attributs qualitatifs qui n'auraient pas été détectés dans le médicament de référence, telles que de nouvelles modifications structurales post-traductionnelles ;
- Différences quantitatives entre les attributs qualitatifs du biosimilaire et ceux du médicament de référence ;
- Différences au niveau de la formulation du biosimilaire, comme par exemple l'utilisation d'excipients qui ne sont généralement pas utilisés pour les protéines recombinantes ;

- Présence d'attributs ayant un impact sur la pharmacocinétique ou la biodistribution et ne pouvant pas être suffisamment caractérisés au niveau qualitatif ou par des études *in vitro*.

Le fabricant de biosimilaire devra estimer si les études *in vivo* seront réalisées sur des animaux ou uniquement sur des volontaires humains sains dans le cadre des études cliniques [OMS, 2009].

c. Étape 3 : Étude *in vivo*

Si, afin de déterminer le profil de sécurité du biosimilaire, une étude *in vivo* sur des animaux est révélée nécessaire, elle devra être établie en respectant les principes des 3Rs « Replacement, Reduction, Refinement », c'est-à-dire « Substitution, Réduction et Amélioration », en accord avec l'article 4 de la directive 2010/63/EU. La durée de l'étude, incluant la période d'observation, devra être justifiée en prenant en considération le profil pharmacocinétique du médicament de référence et son utilisation clinique.

Quand le modèle animal le permet, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du biosimilaire et du médicament de référence devront être quantitativement comparées, incluant si possible une évaluation de la dose-réponse qui sera exposée sur les humains.

Une étude de toxicité à doses répétées peut être réalisée en évaluant une seule dose qui est définie en se basant sur la toxicité attendue du médicament de référence et qui correspond au plus haut dosage.

Les études chez les animaux concernant l'immunogénicité, la sécurité pharmacologique, la toxicologie de reproduction et la carcinogénicité ne sont pas requises pour les évaluations précliniques pour les biosimilaires. Les études sur la tolérance locale ne sont généralement pas obligatoires, sauf dans le cas où les excipients introduits n'ont pas ou peu d'expérience avec la voie d'administration prévue [OMS, 2009].

II.1.2.3.3. Comparabilité des données cliniques

Étant donné que l'efficacité du produit a déjà été démontrée par le médicament de référence, les essais cliniques sur des humains ne sont pas éthiquement justifiés et ne sont généralement pas requis.

Dans le cas où ceux-ci seraient jugés tout de même nécessaires, la réalisation d'études cliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques devrait être suffisante pour démontrer la comparabilité clinique du biosimilaire et de son médicament de référence.

a. Études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Ces études sont comparatives et conçues pour démontrer que le profil PK/PD du biosimilaire est comparable au profil du médicament de référence.

Les études pharmacocinétiques (PK) ont pour but d'étudier les effets de l'organisme sur un médicament et plus précisément le devenir de la substance active contenue dans le biosimilaire après son administration dans l'organisme pendant les grandes phases ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

Les limites de la comparabilité de la biosimilarité des paramètres PK doivent être définies et justifiées au préalable avant de réaliser l'étude. Les critères utilisés lors des essais cliniques de bioéquivalence des médicaments génériques peuvent être utilisés comme base pour planifier les essais comparatifs pharmacocinétiques des produits biologiques. Cependant, bien que la bioéquivalence entre deux médicaments chimiques soit généralement démontrée lorsque l'aire sous la courbe (AUC) et la concentration maximale (C_{max}) sont comprises dans l'intervalle 80-125%, cela n'est pas suffisant pour prouver que deux produits biologiques sont « hautement similaires ». Les résultats de ces essais doivent toujours d'accompagner d'une explication et d'une justification scientifique appropriée aux produits biologiques [OMS, 2009].

Les études comparatives de pharmacodynamie (PD) évaluent la similarité des effets pharmacologiques du biosimilaire et sa référence sur l'organisme. Elles doivent prendre en compte des marqueurs pharmacodynamiques appropriés et liés au résultat clinique, tels que la diminution du taux de glucose sanguin pour l'insuline ou l'augmentation du taux d'hémoglobine pour l'érythropoïétine.

En règle générale et si l'éthique le permet, les études PK et PD sont réalisées sur des volontaires sains et répondeurs aux effets, en dose unique et en essai croisé ou « cross-over », c'est-à-dire que tous les patients reçoivent le traitement étudié et le traitement contrôle dans un ordre aléatoire, administrés lors de périodes successives. L'essai croisé utilise le patient comme son propre témoin, ce qui permet de supprimer la variabilité inter-patients et de la remplacer par la variabilité intra-patients qui est souvent plus petite [OMS, 2009].

b. Essai clinique d'efficacité

Lorsque les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) ne sont pas suffisantes pour justifier la comparabilité clinique, la réalisation d'un essai de phase III est nécessaire.

Un essai d'équivalence est recommandé car il permet de démontrer que le biosimilaire a une efficacité thérapeutique équivalente au médicament de référence.

Un essai de non-infériorité peut être une alternative mais sa réalisation doit être justifiée et discutée au préalable avec les autorités de santé étant donné qu'il serait possible de mettre en évidence une potentielle supériorité qui, à dose égale, pourrait faire survenir plus d'effets indésirables.

Les essais cliniques sont randomisés et en double aveugle, avec un dosage et une voie d'administration identiques au médicament de référence, ils doivent être réalisés dans une population qui est représentative de l'indication thérapeutique approuvée pour le médicament de référence et suffisamment sensible pour détecter les différences cliniques potentielles entre les deux produits [OMS, 2009].

c. Évaluation de la sécurité du biosimilaire et immunogécité

La sécurité clinique doit être évaluée dès le début des études PK/PD, en parallèle des essais cliniques d'efficacité et également pendant le suivi post-AMM.

Le dossier de demande d'AMM doit inclure une évaluation des risques potentiels liés à la sécurité du biosimilaire et une investigation du profil d'immunogécité du biosimilaire en comparaison avec le médicament de référence.

Une immunogécité accrue peut être induite par les substances actives du biosimilaire, les impuretés liées au procédé de fabrication lors du changement de la lignée cellulaire ou du milieu, la modification structurelle, l'agrégation des protéines, le procédé de stockage ou encore les facteurs liés aux patients. Par conséquent, elle doit être évaluée par des études d'immunogécité et la quantité de données nécessaires sur l'immunogécité dépendra de l'expérience et des données déjà disponibles sur le médicament de référence et la classe du produit.

Il est recommandé de réaliser les études d'immunogécité pour le médicament de référence et pour le biosimilaire sur deux groupes de patients en parallèle afin de mesurer la réponse immunitaire à chacun des produits biologiques injectés chez les patients. Un test d'anticorps adapté est requis, il doit être capable de détecter les anticorps développés contre le biosimilaire et dans l'idéal contre le médicament de référence, ou au minimum tous les anticorps développés contre le biosimilaire. Les données de l'immunogécité doivent ensuite être interprétées en comparaison au médicament de référence et en relation avec leur effet potentiel sur l'efficacité et la sécurité clinique [OMS, 2009] [EMA, 2017].

L'observation d'une immunogénicité accrue comparée à celle du médicament de référence peut poser problème au niveau bénéfice-risque du biosimilaire, et par conséquent remettre en question la similarité entre les deux produits. En effet, elle pourrait provoquer une réaction d'hypersensibilité, une crise anaphylactique, une réaction liée à la perfusion ou encore une perte d'efficacité chez le patient. À titre d'exemple, le remplacement de l'albumine par le polysorbate 80 et la glycine en tant que stabilisateurs dans la formulation de l'Eporex® (époiétine alfa) a déclenché le développement d'une érythroblastopénie provoquée par des anticorps dans 175 cas observés entre 1998 et 2004 après injection sous-cutanée.

d. Extrapolation de l'efficacité et la sécurité d'une indication thérapeutique

Lorsque la comparabilité du biosimilaire a été démontrée pour une seule indication thérapeutique du médicament de référence, l'extrapolation des données cliniques aux autres indications peut être acceptable si elle est scientifiquement justifiée en prenant en compte la totalité des données portant sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Pour certains produits, les données pour une indication pourraient ne pas être pertinentes pour une autre indication et des données additionnelles devront être générées et fournies. Par exemple, lorsque la substance active du médicament de référence possède plus d'un site actif ou interagit avec plusieurs récepteurs qui ont un impact différent dans les indications thérapeutiques testés et non-testés [OMS, 2009].

L'immunogénicité est influencée par plusieurs facteurs tels que la voie d'administration, la posologie et les facteurs liés au patient ainsi qu'à la maladie comme la prise médicamenteuse multiple, le type de maladie ou le statut immunitaire. Par conséquent, l'immunogénicité du biosimilaire peut différer d'une indication à une autre et son extrapolation à une autre indication du médicament de référence doit être justifiée.

II.1.3. Pharmacovigilance et traçabilité

La pharmacovigilance est la surveillance du risque d'effet indésirable d'un médicament après sa mise sur le marché, elle comporte :

- l'identification des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, les patients et les industriels,
- l'évaluation des effets indésirables par les autorités compétentes;
- et la prévention du risque par la mise en place des mesures correctives et la communication de ces informations vers les professionnels de santé et le public.

Comme pour tout autre nouveau médicament, une demande d'AMM pour un biosimilaire doit contenir la description du dispositif de surveillance post-commerciale mis en place par le

laboratoire, incluant un système de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques (PGR) qui doit être approuvé et introduit au niveau européen. Le PGR inclut les risques identifiés au cours du développement, les risques potentiels liés au médicament et les mesures à prendre en compte pour prévenir ou minimiser la survenue de ces risques.

Étant donné que la plupart des médicaments biologiques induit le développement d'anticorps chez l'homme, le dispositif de surveillance doit également porter une attention particulière à la réponse immunologique lors de l'administration du produit. En effet, l'extrapolation à partir des données d'immunogénicité du médicament de référence n'est pas possible et les données cliniques sont trop limitées pour évaluer le risque réel des effets indésirables ; le nombre de patients étant faible, il n'est pas complètement représentatif de la population réelle et certains effets indésirables rares et potentiellement graves ont pu ne pas être observés lors de essais cliniques.

Concernant la traçabilité, l'EMA précise que les biosimilaires doivent être identifiables par le nom de marque, comme le sont les médicaments de référence, et non pas en dénomination commune internationale (DCI) comme les génériques, afin de faciliter la traçabilité des traitements reçus par les patients et effets indésirables.

De plus, depuis la nouvelle directive sur la pharmacovigilance 2010/84/UE, les médicaments biosimilaires doivent être systématiquement inscrits sur la liste centralisée de médicaments sous "surveillance supplémentaire". Ils sont identifiables à l'aide du triangle équilatéral noir pointé vers le bas, qui figure dans les notices et résumé des caractéristiques du produit [Legifrance, 2001].

Cette surveillance permanente et la traçabilité rigoureuse assurent un contrôle permanent de la sécurité du biosimilaire une fois qu'il a été mis sur le marché européen.

II.1.4.Substitution et interchangeabilité

Ces deux termes sont liés mais possèdent des définitions distinctes :

- La « substitution » est l'autorisation donnée aux pharmaciens de délivrer un biosimilaire à la place d'un médicament de référence ou de tout autre biosimilaire.
- L' « interchangeabilité » est la pratique médicale consistant à échanger un médicament par un autre dans un contexte clinique donné et sur l'initiative ou le consentement du médecin.

Dans le cas des biosimilaires, ces deux méthodes présentent un risque élevé pour la sécurité du patient, dû entre autres aux raisons suivantes [Prugnaud, 2011] :

- Le haut degré de variabilité caractéristique des produits biologiques : Un biosimilaire et son médicament de référence sont issus de cellules de production

différentes. La réaction du patient au médicament peut être différente pour deux produits biologiques similaires étant donné que ces derniers ne sont pas identiques entre eux.

- La méthodologie des essais cliniques : il est difficile de prouver l'équivalence de l'efficacité clinique dans des études comparatives.
- L'immunogénicité : tous les médicaments biologiques sont immunogènes et leur immunogénicité peut être accrue chez certains patients pour une même substance active.

Contrairement aux génériques qui sont automatiquement substituables en pharmacie de ville, les biosimilaires sont soumis à une politique de substitution et d'interchangeabilité plus strictes. L'AMM octroyée par l'EMA ne garantit au biosimilaire ni d'être « interchangeable », ni d'être « substituable » au médicament de référence, elle laisse cependant la possibilité aux États européens de déterminer leur propre politique concernant la substitution et l'interchangeabilité. Le tableau 6 [Smart Pharma Consulting, 2015] ci-dessous récapitule la réglementation spécifique concernant la substitution par le biosimilaire dans les pays d'Europe.

Tableau 6 : Substitution dans les pays d'Europe

Loi contre la substitution automatique	Directives interdisant la substitution automatique	Réglementation spécifique	Pas de réglementation ou de recommandation spécifiques / Informations insuffisantes	Pas de loi, ni de recommandation – mais substitution automatique effective
Croatie, Finlande, Irlande, Hongrie, Malte, Norvège ¹ , Roumanie, Suède	Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Grèce, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, Suisse ¹	France : <i>Substitution possible dans le cas d'une prescription initiale et après en avoir informé le prescripteur par téléphone</i>	Autriche, République Tchèque, Lituanie, Portugal, Serbie ¹	Bulgarie, Chypre, Estonie, Lettonie, Pologne

1 : Pays non membres de l'UE

II.1.5. Biosimilaires approuvés en Europe

En 2006, Omnitrope® (Somatotropine) des Laboratoires Sandoz fut le premier biosimilaire accepté par la procédure centralisée. Depuis, plus d'une trentaine de biosimilaires ont été autorisés en Europe après la chute des brevets des médicaments biologiques associés.

Le tableau 7 [Siegel et Royzman, 2018] page suivante regroupe l'ensemble des biosimilaires autorisés en Europe.

Tableau 7 : Biosimilaires autorisés en Europe

CLASSE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES	BIOSIMILAIRE	SUBSTANCE ACTIVE	MÉDICAMENT DE RÉFÉRENCE	ANNÉE D'AUTORISATION
PROTÉINES				
HORMONES	Ovaleap	follitropine alfa	GONAL-f	2013
	Bemfola	follitropine alfa	GONAL-f	2014
	Abasaglar	insuline glargine	Lantus	2014
	Lusduna	insuline glargine	Lantus	2017
	Insulin lispro Sanofi	insuline glargine	Humalog	2017
	Omnitrope	somatropine	Genotropine	2006
	Movymia	teriparatide	Forsteo	2017
	Terrosa	teraparotide	Forsteo	2017
FACTEURS DE CROISSANCE	Abseamed	époétine alfa	Eprex / Erypo	2007
	Binocrit	époétine alfa	Eprex / Erypo	2007
	Epoetine alfa Hexal	époétine alfa	Eprex / Erypo	2007
	Retacrit	époétine zeta	Eprex / Erypo	2007
	Silapo	époétine zeta	Eprex / Erypo	2007
	Tevagrastim	filgrastim	Neupogen	2008
	Ratiograstim	filgrastim	Neupogen	2008
	Filgrastim Hexal	filgrastim	Neupogen	2009
	Zarzio	filgrastim	Neupogen	2009
	Nivestim	filgrastim	Neupogen	2010
	Grastofil	filgrastim	Neupogen	2013
	Accofil	filgrastim	Neupogen	2014
PROTÉINES DE FUSION	Samsung Bioepis	etanercept	Enbrel	2016
	Sandoz	etanercept	Enbrel	2017
ANTICORPS MONOCLONAUX	Inflectra	infixmab	Remicade	2013
	Remsina	infixmab	Remicade	2013
	Flixabi	infiximab	Remicade	2016
	Amgevita / Solymbic	adalimumab	Humira	2017
	Cyltezo	adalimumab	Humira	2017
	Imraldi	adalimumab	Humira	2017
	Rixathon/Riximyo	rituximab	MabThera	2017
	Truxima/Blitzima/Ritemvia/Rituzena	rituximab	MabThera	2017
	Ontruzant	trastuzumab	Herceptin	2017
POLYSACCHARIDES				
HÉPARINES À BASSE MASSE MOLÉCULAIRE	Inhixa	enoxaparin sodium	Clexane	2016
	Thorinane	enoxaparin sodium	Clexane	2016

La moitié des biosimilaires actuellement présents sur le marché européen a été approuvée par l'EMA entre 2016 et fin 2017 due à une meilleure compréhension scientifique, technique, mais aussi règlementaire. La publication de nouvelles directives européennes spécifiques à des classes de médicaments biologiques a permis de diversifier rapidement le marché des biosimilaires avec la présence d'au moins un biosimilaire pour cinq classes de médicaments biologiques : hormones, facteurs de croissance, protéine de fusion, anticorps monoclonaux et héparines à basse masse moléculaire.

Par ailleurs, plusieurs biosimilaires dans le tableau ne représentent en réalité qu'une seule et unique spécialité médicale provenant du même procédé de fabrication et pour laquelle le même exercice de comparabilité a été conduit. Par exemple, dans le cas de Binocrit, Abseamed et Epopietin alfa Hexal, il s'agit d'un seul biosimilaire pour lequel trois dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été déposés par les laboratoires Sandoz, Hexal et Medice Arzneimittel Pütter pour permettre sa commercialisation sous plusieurs dénominations. La duplication des AMM reflète cette alliance entre plusieurs laboratoires, qui est une stratégie mise en place par l'industrie des biosimilaires afin d'obtenir un meilleur accès sur le marché.

II.2. Aux États-Unis

II.2.1. Législation et directives américaines

En Mars 2010, la loi sur la Compétition des prix des médicaments biologiques et l'Innovation, « Biologics Price Competition and Innovation Act » (BPCIA) reconnaît le statut de « biosimilaire » et crée une procédure d'autorisation de mise sur le marché simplifiée aBLA (« abbreviated Biologics Licence Application ») pour les médicaments biologiques similaires ayant un médicament de référence déjà approuvé par la l'Agence américaine pour les produits alimentaires et médicamenteux (FDA). La loi encourage l'innovation et la concurrence mais pose aussi certaines limites à l'avènement du biosimilaire. En effet, elle stipule que le dossier d'AMM d'un biosimilaire peut être déposé à la fin de la période de protection des données du médicament de référence, soit 4 ans, mais fixe également une période d'exclusivité des données d'une durée de 12 ans pour tout nouveau médicament biologique. Pendant cette période, la FDA ne peut pas autoriser de biosimilaire à ce nouveau médicament même si son brevet a expiré. Par conséquent, une période longue de 8 ans peut s'écouler entre la date du dépôt du dossier d'AMM du biosimilaire et sa date d'approbation [Hissey, Jacoby et Chatterji, 2011] [FDA, 2015].

En 2012, la FDA publie une première ébauche des directives relatives aux biosimilaires afin de fournir un guide pour les industries sur les considérations à prendre en compte concernant l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires aux Etats-Unis.

En 2015, les trois directives pour l'industrie pharmaceutique, « Guidance for Industry » relatives aux biosimilaires sont finalement officiellement abouties et publiées par la FDA ; les deux premières directives interprètent les considérations à prendre en compte lors de la démonstration de la « biosimilarité » à un produit de référence au niveau des données scientifiques et qualitatives à fournir, et la troisième directive contient des « questions-réponses » concernant l'implémentation de la loi BPCIA [Gaffney, 2015].

La première directive « Scientific considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product » aborde entre autres les points scientifiques à prendre en compte dans le procédé de fabrication des protéines, dans la démonstration de la biosimilarité. La deuxième directive « Quality considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product » concerne les données sur la chimie, la fabrication et les contrôles du biosimilaire, abrégé « CMC » pour « Chemistry, Manufacturing, Controls ». Cette directive recommande une analyse de risques tenant compte des modifications dans le processus de fabrication qui pourraient engendrer des différences entre les deux produits au niveau de leurs propriétés et caractéristiques biologiques si elles sont adéquatement justifiées. La troisième directive répond aux interrogations du public concernant certains points de la loi BPCIA. Entre autres, elle précise que la loi BPCIA offre la possibilité aux industries de développer un bioimilaire avec une formulation différente du médicament biologique de référence, mais sa demande d'AMM doit être soutenue par des données indiquant que ces différences sont mineures et n'engendrent pas de différences significatives en termes de qualité, sécurité et efficacité. De la même manière, le conditionnement primaire du biosimilaire peut différer de celui du produit de référence, à condition que les différences concernant l'administration n'aient pas d'impact clinique significatif et que la voie d'administration reste identique à celle de la référence [Degiulo, 2012].

Le cadre réglementaire aux Etats-Unis est beaucoup plus strict que celui instauré en Europe, jusqu'à présent seulement 12 biosimilaires ont été approuvés par la FDA.

II.2.2. Autorisation de mise sur le marché

Avant la loi BPCIA, la procédure d'autorisation de mise sur le marché pour les biosimilaires n'était pas encore officialisée, ceux-ci étaient approuvés par la FDA comme étant des nouveaux médicaments. Par conséquent, un dossier d'enregistrement complet était soumis à la procédure classique de demande d'approbation pour un nouveau médicament (NDA, en anglais « New Drug Application »), ou par la procédure de demande d'approbation pour les nouveaux médicaments biologiques (BLA, « Biologic License Application »).

Ce n'est qu'en Mars 2015 que le premier biosimilaire, Zarxio® par Sandoz, ayant pour médicament de référence Neupogen® est approuvé par la FDA via la procédure dédiée aux biosimilaires et un dossier d'enregistrement abrégé « aBLA » (« abbreviated Biologic License Application ») ; ce dernier contient les données qui démontrent la « biosimilarité » entre le biosimilaire et sa référence [FDA, 2015].

Les modalités et conditions précises pour l'approbation d'un biosimilaire aux États-Unis sont spécifiées dans les directives établies par la FDA, celle-ci peut évaluer deux standards :

- la « biosimilarité » entre les deux produits ;
- et dans certains cas, l'interchangeabilité.

II.2.2.1. Démonstration de la biosimilarité

La première directive « Guidance for Industry – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product » spécifie que la FDA détermine la biosimilarité entre deux médicaments par une évaluation progressive. L'agence américaine tend à évaluer les effets qu'auraient les différences identifiées entre le biosimilaire et sa référence, plutôt qu'à déterminer individuellement le profil de sécurité et qualité du biosimilaire en question.

Pour chaque étape, si les différences entre les deux produits ne sont pas cliniquement significatives, la FDA exigera moins d'études à l'étape d'approbation suivante ; ce qui permet d'éliminer les essais redondants, et donc non éthiques, sur l'homme ou sur les animaux [Degiulo, 2012].

La procédure exige en premier lieu la réalisation d'études analytiques dans lesquelles les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés fonctionnelles du biosimilaire sont comparées à celles du produit de référence. En se basant sur les résultats, la FDA détermine la quantité nécessaire d'essais de toxicité sur les animaux.

Enfin, par rapport aux résultats des deux premières étapes, la FDA décide quels essais cliniques doivent être réalisés, tels que les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les études d'immunogénicité ou encore des essais pour déterminer la sécurité clinique et l'efficacité du produit.

II.2.2.2. Démonstration de l'interchangeabilité du biosimilaire

Lors de la soumission du dossier d'AMM, la FDA peut aussi évaluer l'interchangeabilité du biosimilaire. Afin que le biosimilaire bénéficie du statut d' « interchangeable », il doit démontrer sa biosimilarité à la référence, mais aussi :

- justifier qu'il possède les mêmes données cliniques que celles de la référence pour chaque patient ;
- prouver que les risques liés à la sécurité du patient ou liés à une efficacité limitée lors de la substitution par le biosimilaire sont équivalents aux risques exposés au patient s'il continuait d'utiliser le médicament de référence.

La loi BPCIA offre la possibilité au premier biosimilaire approuvé « interchangeable » d'obtenir une période d'exclusivité sur le marché de 12 mois. Cependant, il n'y a pas encore de directives développées par la FDA prévoyant une interchangeabilité automatique [Ganan Jimenez et Brake, 2011].

II.2.3. Biosimilaires approuvés aux Etats-Unis

Le tableau 8 [Generics and Biosimilars Initiative, 2018] page suivante liste les biosimilaires qui ont été autorisés sur le marché américain à ce jour.

Tableau 8 : Biosimilaires approuvés aux États-Unis

Biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date d'autorisation
Admelog	Insuline lispro	Sanofi	11/12/2017
Anjevita	Adalimumab	Amgen	23/09/2016
Basaglar	Insuline glargine	Eli Lilly / Boehringer Ingelheim	16/12/2015
Cytezo	Adalimumab	Boehringer Ingelheim	25/08/2017
Erelzi	Etanercept	Sandoz	30/08/2016
Inflectra	Infliximab	Pfizer (Hospira)	05/04/2016
Ixifi	Infliximab	Pfizer	13/12/2017
Mvasi	Bevacizumab	Amgen / Allergan	14/09/2017
Ogivri	Trastuzumab	Biocon / Mylan	01/12/2017
Retacrit	Epoetin alfa	Pfizer (Hospira)	15/05/2018
Renflexis	infiximab	Samsung Bioepsis	21/04/2017
Zarxio	filgrastim	Sandoz	06/03/2015

II.3. Au Canada

II.3.1. Réglementation et directives canadiennes

L'Autorité de Santé canadienne « Santé Canada » définit le biosimilaire par le terme « produit biologique ultérieur » (PBU) et publie en 2010 les lignes directrices similaires aux directives de l'EMA et aux normes mondiales de l'OMS.

Le document d'orientation de Santé Canada intitulé « Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires » présente le cadre réglementaire s'appliquant aux médicaments biosimilaires et vise à aider les fabricants à se conformer aux lois et aux règlements régissant l'autorisation des médicaments biosimilaires au Canada. Les normes rigoureuses de Santé Canada pour l'autorisation ont pour but d'assurer le même niveau de confiance en la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament biosimilaire qu'en tout autre médicament biologique.

Concernant la réglementation sur l'interchangeabilité et la substitution du biosimilaire, celui-ci n'étant pas déclaré bioéquivalent à son médicament de référence, il n'est pas déclaré interchangeable ou substituable mais la décision est sous la responsabilité du système de santé de chaque province canadienne [Siu, 2016].

II.3.2. Autorisation de mise sur le marché canadien

II.3.2.1. Médicament biologique de référence

Tout comme en Europe et aux Etats-Unis, le biosimilaire doit être développé en comparaison avec un médicament biologique de référence ayant une structure et un mécanisme d'action similaire et ayant été déjà autorisé par une autorité de santé réglementaire. Le produit de référence n'a pas l'obligation d'avoir été autorisé au Canada même, mais il est essentiel que la demande d'AMM du biosimilaire soit alors appuyée par des données scientifiques complètes et des études complémentaires afin d'être jugée acceptable par le Ministère de la Santé.

Concernant les indications du médicament biosimilaire, c'est-à-dire de l'utilisation du médicament pour traiter une maladie ou un état pathologique, un biosimilaire peut être autorisé pour l'ensemble ou pour certaines des indications du médicament biologique de référence selon le choix du fabricant du biosimilaire ou dans le cas où les indications soient brevetées à différents moments et les indications en vertu d'un brevet ne peuvent pas être autorisées.

Enfin, il est possible qu'il existe plusieurs médicaments biologiques innovateurs pour une même classe, mais un biosimilaire déjà autorisé ne peut pas servir de médicament de référence à un autre biosimilaire en développement.

II.3.2.2. Dossier d'enregistrement

Lorsqu'un biosimilaire est autorisé à la vente sur le marché canadien, il reçoit un « avis de conformité » (AC) ainsi qu'un numéro d'identification du médicament (DIN) unique, délivrés par l'autorité de santé canadienne « Santé Canada ».

Afin de mieux comprendre le processus d'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire, le tableau 9 [Klein, 2014] page suivante compare les différences du dossier d'autorisation de mise sur le marché entre un médicament générique et un biosimilaire.

Tableau 9 : Différences entre le dossier d'AMM d'un médicament générique et un biosimilaire

	Biosimilaire ou « Produit Biologique Ulérieur »	Médicament générique
Dossier d'enregistrement	Demande d'AMM « NDS » (New Drug Submission)	Demande d'AMM abrégé « ANDS »
Substance active	Similaire au médicament de référence	Identique au médicament de référence
Etudes précliniques comparatives	Requis	Non requis
Comparaisons des études pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD)	Profil PK/PD similaire	Bioéquivalence (PK)
Essais cliniques comparatifs	Minimum 1 essai clinique dans une population sensible contenant un critère sensible	Non requis, sauf si le médicament générique possède une fenêtre thérapeutique étroite
Efficacité/Sécurité	Pas de différences cliniques significatives	Équivalence thérapeutique
Extrapolation à d'autres indications thérapeutiques	Au cas par cas (essais cliniques supplémentaires requis pour plus d'une indication)	Les médicaments étant bioéquivalents, un médicament générique couvre toutes les indications de la référence
Interchangeabilité avec le médicament de référence	Généralement non	Automatique

Comme cela est illustré dans le tableau précédent, un biosimilaire se différencie par un dossier d'enregistrement comportant des données plus complètes que celui d'un médicament générique. Des études pré-cliniques et un essai clinique doivent être réalisés afin d'assurer un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité suffisant.

Enfin, lors de tout changement important relatif au procédé de fabrication, à la posologie ou aux usages recommandés du médicament, le fabricant de biosimilaire doit à nouveau demander une autorisation à l'autorité de santé canadienne.

II.3.3. Pharmacovigilance et traçabilité

Santé Canada assure la surveillance de tous les médicaments sur le marché dont les biosimilaires ; elle examine les plaintes ainsi que les signalements d'effets indésirables et prend les mesures qui conviennent.

Le fabricant de biosimilaires joue bien entendu aussi une part indispensable dans la Pharmacovigilance de ses produits. Il organise le système de surveillance des effets secondaires signalés par un PGR approuvé avant la demande d'AMM, il signale toute nouvelle information reçue sur des effets secondaires graves à Santé Canada et il informe cette dernière de toute étude comportant de nouvelles données sur l'innocuité de son produit.

Concernant la traçabilité d'un biosimilaire, elle est garantie par l'attribution d'un numéro d'identification unique au produit lors de l'émission de l'avis de conformité par Santé Canada. De plus, l'étiquetage du biosimilaire est unique pour chaque produit, il est fondé sur les données scientifiques générées pendant le développement du produit et contient les propriétés de la classe du médicament biologique ainsi que la caractérisation des propriétés de chaque produit [Santé Canada].

II.3.4. Biosimilaires approuvés au Canada

Tableau 10 : Biosimilaires approuvés au Canada

Biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date d'autorisation
Brenzys	Etanercept	Merck Canada	31/08/2016
Erlezi	Etanercept	Sandoz	03/08/2017
Grastofil	Filgrastim	Apotex	07/12/2015
Inflectra	Infliximab	Hospira	15/01/2014
Lapelga	pegfilgrastim	Apotex	05/04/2018
Omnitrope	Somatropine	Sandoz	20/04/2009
Remsina	Infliximab	Celltrion	15/01/2014

II.4. Au Japon

II.4.1. Réglementation et directives japonaises

Au Japon, l'Autorité de Santé qui est en charge de la réglementation des médicaments biosimilaires et de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) est la « Pharmaceuticals and Medical Devices Agency » (PMDA) ou l'Agence des médicaments et des dispositifs médicaux ; elle fait partie du « Ministry for Health Labour and Welfare » (MHLW), ou Ministère japonais de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales.

Le Japon est l'un des premiers pays à avoir défini le cadre réglementaire du médicament biosimilaire par la publication le 4 Mars 2009 des directives relatives aux médicaments biosimilaires par le MHLW. Celles-ci sont fondées sur les directives de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et se décomposent en trois parties :

- Les directives relatives à la qualité, sécurité et l'efficacité des médicaments biologiques similaires ;
- Les directives relatives au nom de marque et à la dénomination commune internationale des médicaments biosimilaires ;
- Et les directives relatives à l'autorisation de mise sur le marché.

Les laboratoires de biosimilaires se réfèrent à ces directives pour obtenir l'approbation de la PMDA pour l'autorisation de mise sur le marché japonais. Ainsi elles exposent les conditions et recommandations relatives à l'établissement du procédé de fabrication, l'identification détaillée des attributs liés à la qualité et la démonstration de la comparabilité du biosimilaire avec son médicament de référence au niveau qualité, sécurité et efficacité [Ando, Tominaga et Kondo, 2013].

Contrairement aux directives européennes, le champ d'application des directives japonaises exclut les glycosaminoglycanes (« Polyglycane »), telles que les héparines de basse masse moléculaire, et les peptides synthétiques car les molécules sans structure d'ordre supérieur n'ont pas l'obligation d'être caractérisées de manière approfondie et certaines ont été approuvées par la PMDA en tant que médicaments génériques [Krishnan, Mody et Malhotra, 2015].

Parallèlement, les laboratoires japonais suivent également les directives publiées par le Comité international de l'Harmonisation (ICH), notamment la directive Q5 concernant les changements dans le procédé de fabrication et la directive Q6 qui traite de la comparabilité avec le produit de référence.

II.4.2. Autorisation de mise sur le marché

Afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) japonais, l'entreprise réalise un dossier d'enregistrement qu'il soumet à la PMDA. Ce dossier contient les données suffisantes pour prouver la haute similarité avec le médicament de référence et s'assurer que n'importe quelles différences identifiées ne provoquent pas d'effets indésirables au niveau qualité, sécurité et efficacité. Le médicament de référence doit être un médicament biologique approuvé au Japon et doit rester le même tout au long de la période de développement du biosimilaire.

Le tableau 11 [Yamaguchi et Arato, 2011] présente les différences et similarités entre le dossier d'enregistrement du médicament de référence et le dossier du biosimilaire.

Tableau 11 : Différences et similarités entre le dossier d'enregistrement d'un médicament de référence et celui d'un biosimilaire

Dossier du médicament de référence	Dossier du biosimilaire
Procédé de fabrication 	Données différentes : Établissement d'un procédé de fabrication robuste et stable 
Caractérisation des attributs liés à la Qualité 	Obtention de données plus ou moins similaires : Analyse individuelle des attributs liés à la qualité 
Études précliniques 	Obtention de données plus ou moins similaires : Études comparatives (par rapport à la référence) 
Études cliniques 	+ Études individuelles  + Informations additionnelles pertinentes 

De plus, il est recommandé d'inclure un exercice de comparabilité entre le biosimilaire et sa référence et d'utiliser les informations publiques ou les expériences déjà existantes.

Dans la plupart des cas, le dossier d'enregistrement du médicament de référence n'est pas accessible et le laboratoire du biosimilaire doit établir indépendamment un procédé de fabrication robuste. Le biosimilaire devra ensuite être caractérisé de manière approfondie et individuelle afin d'assurer la similarité des attributs liés à la qualité avec ceux du médicament de référence.

Avant de réaliser les essais cliniques, la sécurité sur les humains doit être garantie par une étude toxicologique qui va évaluer la toxicité à dose unique et à dose répétée ainsi que la tolérance locale.

Lors des études comparatives pharmacocinétiques et d'efficacité, il est fortement recommandé d'inclure des sujets d'origine japonaise. Dans le cas où les données cliniques n'incluent pas de sujets d'ethnicité japonaise pour démontrer la similarité entre le biosimilaire et le médicament de référence, l'extrapolation de ces données à la population japonaise doit être justifiée selon la directive ICH E5 (R1). Cette dernière précise que dans le cas d'un essai clinique global incluant la population japonaise, l'essai devrait être conçu pour montrer une cohérence entre les résultats d'une population entière et de la population japonaise.

Concernant le plan de gestion de risques (PGR), son contenu est établi au cas par cas et il doit être approuvé au préalable par la PMDA avant toute demande d'AMM au Japon.

Une fois le biosimilaire commercialisé, la substitution devra être évitée pendant la période de surveillance post-commercialisation et la substitution automatique par un pharmacien est interdite [Yamaguchi et Arato, 2011].

Le tableau **12** [Generics and Biosimilars Initiative, 2018] page suivante présente les biosimilaires approuvés par la PMDA à ce jour pour utilisation au Japon.

Tableau 12 : Biosimilaires (BS) approuvés au Japon

Nom du Biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date d'autorisation
Epoetine alfa BS	époétine alfa	JCR Pharmaceuticals	20/01/2010
Filgrastim BS	Filgrastim	Fuji Pharma / Mochida Pharmaceutical	21/11/2012
Filgrastim BS	Filgrastim	Sandoz	24/03/2014
Filgrastim BS	filgrastim	Nippon Kayaku / Teva Pharm Japan	28/02/2013
Inflimab BS	Infliximab	Celltrion / Nippon Kayaku	04/07/2014
Infliximab BS	infliximab	Nichi-Iko Pharmaceuticals	27/09/2017
Insuline glargine BS	insuline glargine	Eli Lilly / Boehringer Ingelheim	26/12/2014
Insuline glargine BS	insuline glargine	Biocon / Fujifilm Pharma	28/03/2016
Nesp	Darbepoetin alfa	Kyowa Hakko Kirin	13/09/2013
Somatropin BS	somatropine	Sandoz	22/06/2009

III. PROTECTION JURIDIQUE ET LITIGES DE BREVET

La propriété industrielle est un atout stratégique valorisé par tous les laboratoires innovants lors du développement et du lancement d'un nouveau médicament.

Afin de comprendre les barrières juridiques auxquelles font face les fabricants de biosimilaires, nous définirons dans cette troisième partie la notion de « brevet » et ses variantes, puis nous analyserons les procédures de litiges de brevets liés entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon.

III.1. Protections juridiques du médicament biologique de référence

III.1.1. Brevet de base

Breveter une innovation permet à son titulaire d'interdire l'exploitation à un tiers de ce qui est revendiqué pendant une durée légale de vingt ans. Le terme « exploitation » englobe la fabrication, l'utilisation, la distribution, la vente, l'importation et l'exportation de l'invention protégée.

Un composé est brevetable s'il satisfait aux conditions suivantes avant la date de dépôt de la demande de brevet :

- il est nouveau et n'a pas été porté à la connaissance du public ;
- il est inventif, il ne doit pas découler de manière évidente de « l'état de la technique »;
- il doit avoir une application industrielle, c'est-à-dire qu'on ne peut pas breveter une idée mais les moyens techniques mis en œuvre pour la concrétiser peuvent être brevetables.

Dans le domaine pharmaceutique, le « brevet de base » ou « brevet de produit » est un titre de propriété industrielle qui protège généralement une substance chimique ou biologique, mais il peut également protéger certaines formulations de ce composé, ses méthodes d'utilisation ou son procédé de fabrication [Leman Consulting S.A, 2012].

Il est important de noter que le brevet n'est pas équivalent à la « protection des données » qui, elle, protège les données d'un produit ne pouvant pas être brevetable et ayant occasionné des frais conséquents en recherche et développement. Cette protection

spécifique est attachée au dossier de demande d'AMM déposé auprès de l'autorité de santé, elle permet de soutenir les laboratoires innovants et les incite à investir en R&D afin de développer des indications innovantes non brevetable mais qui apportent un progrès thérapeutique.

III.1.2. Brevets secondaires

Les brevets secondaires ou de « seconde génération » sont des brevets liés à de nouveaux développements ou à des améliorations du produit du brevet de base, tels que :

- Le degré de pureté ou la forme purifiée d'un composé ;
- De nouveaux sels ou esters du composé ;
- Des composés spécifiques, par exemple un sous générique du brevet de base (invention de sélection) ;
- Les métabolites ;
- une forme cristalline particulière ;
- une nouvelle formulation ;
- une formulation de combinaison avec une autre substance active ;
- un nouveau procédé de fabrication ;
- une nouvelle voie d'administration ;
- un nouveau dosage ;
- de nouvelles indications thérapeutiques.

Les brevets secondaires peuvent apporter une extension du terme du brevet de base d'un médicament biologique innovant et d'intérêt démontré, mais il est également possible que le brevet de base et celui de seconde génération appartiennent à des demandeurs différents. Dans ce cas précis, le titulaire du brevet de base peut être bloqué par les brevets secondaires de ses concurrents qui l'empêchent de pratiquer certaines actions spécifiques tombant sous la protection de sa propre invention [Leman Consulting S.A, 2012].

III.1.3. Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

Le terme légal d'un brevet de base et/ou secondaire est de vingt ans mais il est généralement déposé pendant la phase de développement du produit afin de limiter le risque que des concurrents potentiels aient déposé un brevet secondaire pouvant affecter la liberté d'exploiter le produit en cours de développement.

Le produit étant commercialisé environs dix ans après le dépôt du brevet, la durée effective de la protection assurée par le brevet est considérablement réduite et cette commercialisation tardive empêche fréquemment toute exploitation rentable de ce même brevet. Par conséquent, une extension du terme du brevet appelée certificat complémentaire

de protection (CCP) est possible afin de compenser ces délais réglementaires et d'encourager les efforts d'innovation tels que les dépôts de brevets, il confère les mêmes droits que le brevet de base et qu'il est soumis aux mêmes limites et aux mêmes obligations que ce dernier.

En Europe, le CCP permet d'étendre le terme maximal du brevet d'un produit de quinze ans à partir de la première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'espace économique européen et l'extension peut aller jusqu'à cinq années supplémentaires de protection par rapport au terme normal du brevet. Ainsi, le CCP octroie quinze ans de « protection effective » au produit, c'est-à-dire que le titulaire du brevet obtient pendant quinze ans l'exclusivité commerciale du produit breveté [INPI, 2011].

Afin de bénéficier du CCP, le produit et son brevet doivent répondre aux critères ci-dessous, conformément aux termes des règlements conjoints du Parlement européen et du Conseil de l'UE n° 1768/92 et 469/2009 :

- le brevet protégeant le produit doit être encore en vigueur.
- le produit doit bénéficier d'une autorisation valable de mise sur le marché.
- le produit ne doit pas avoir déjà fait l'objet d'un certificat complémentaire de protection.
- l'autorisation de mise sur le marché du produit doit avoir été délivrée pour la première fois.

Bien que la réglementation des CCP s'applique dans tous les États membres de l'Union européenne, les brevets ont une portée nationale et par conséquent, les CCP doivent être déposées nationalement pour chaque pays et ne sont valables que dans le pays où ils ont été obtenus [Scuffi, 2015].

III.1.4. Brevet européen

Pour les laboratoires souhaitant obtenir une protection de leur innovation dans plusieurs pays européens, il est plus judicieux de demander un brevet européen à l'Organisation européenne des brevets (OEB) via un seul dépôt et une procédure unique, plutôt que de déposer des demandes de brevet dans chacun de ces pays. Le brevet européen représente un ensemble de brevets nationaux individuels.

Bien que plus complexe et plus longue qu'une demande de brevet national, cette procédure permet au demandeur d'obtenir un brevet valable dans plusieurs pays parmi les 38 États membres contractants de la Convention sur le brevet européen et de retirer certains États de sa demande ou limiter le brevet à un ou plusieurs pays. La procédure du brevet européen comprend 7 étapes [OEB, 2017] :

- 1) Dépôt de la demande de brevet européen ;
- 2) Examen quant à la forme de la demande de brevet, c'est-à-dire vérification de l'exhaustivité des informations et pièces requises fournies ;
- 3) Établissement d'un rapport de recherche européenne fondé sur les revendications du brevet ;
- 4) Publication de la demande complète et du rapport de recherche 18 mois après la demande et obtention d'une protection provisoire. Le demandeur dispose alors de 6 mois pour décider s'il maintient ou non sa demande en requérant un examen quant au fond ;
- 5) Examen quant au fond, c'est-à-dire vérification des conditions de brevetabilité ;
- 6) Délivrance et publication du brevet, ou rejet de la demande ;
 - a. Si délivrance du brevet, possibilité d'opposition par un tiers dans un délai de 9 mois à compter de la mention de la délivrance au Bulletin européen des brevets ;
 - b. Si rejet du brevet, possibilité de faire appel devant l'Office européen des brevets ;
- 7) Traductions et validation du brevet délivré dans les États européens sélectionnés dans un délai spécifique ;

La figure 9 page suivante présente schématiquement la procédure de demande de brevet européen.

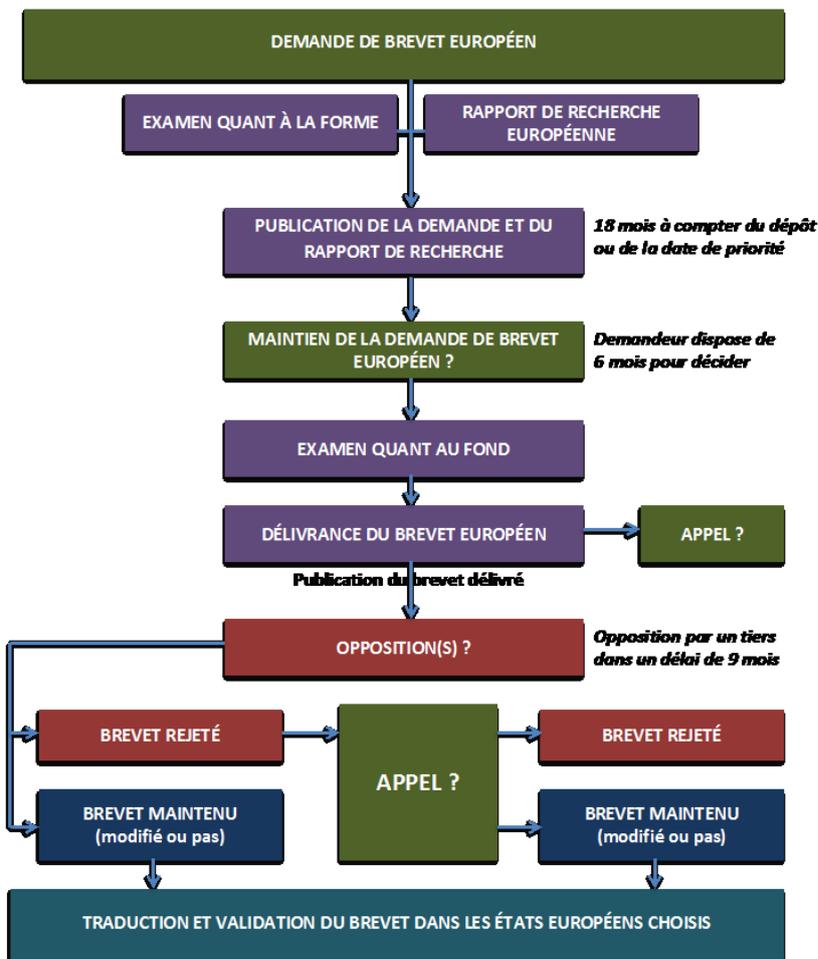


Figure 9 : Procédure de demande de brevet européen

Le brevet européen délivré pour une série de pays confère les mêmes droits dans les pays concernés qu'un brevet national, cependant il peut avoir une portée différente selon les pays dans lesquels il s'applique, ce qui complique les procédures de litiges de brevets entre les différents acteurs. Il est soumis aux règles nationales en ce qui concerne, entre autres, l'étendue de la protection, la cession et la licence ou la mise en œuvre de ses droits.

III.2.En Europe

III.2.1. Procédure d'opposition au brevet européen

En Europe, la procédure d'opposition au brevet européen est la stratégie la plus communément mise en place pour contester les brevets des médicaments biologiques de référence qui sont commercialisés dans plusieurs pays d'Europe. En effet, cette procédure permet au fabricant du biosimilaire de demander la révocation du brevet européen concerné auprès d'une seule juridiction « unifiée », plutôt qu'au niveau de plusieurs juridictions de différents États.

L'Office Européen des brevets (OEB) est l'institution qui délivre les brevets européens mais aussi celle chargée d'examiner les oppositions et les appels formés contre ce type de brevets, il coopère avec 38 États membres contractants.

Les oppositions peuvent être déposées par un tiers, excepté le titulaire même du brevet, dans un délai de neuf mois après sa délivrance publique, les raisons valides pour contester un brevet sont limitées aux suivantes :

- l'objet d'une ou de plusieurs revendications n'est pas nouveau ou inventif ;
- le brevet n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter ;
- l'objet du brevet s'étend au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.

Suite à l'examen de l'opposition, l'un des trois mesures suivantes est réalisées :

- 1) le maintien du brevet sous la forme initialement publiée ;
- 2) le maintien du brevet sous une forme modifiée ;
- 3) la révocation du brevet.

La décision prise peut être susceptible de recours dans un délai de deux mois à compter de sa date d'entrée en vigueur, mais cela peut mener à une réglementation nationale divergente dans les différents États membres concernés, telle que la suspension de la procédure d'atteinte aux droits du brevet national pendant que l'appel est en instance. Pour les médicaments issus des biotechnologies, la durée moyenne d'un recours est d'environ trois ans, toute comme celle d'une procédure d'opposition aux brevets [OEB, 2017].

À titre d'exemple, on peut citer les oppositions intentées par des fabricants de biosimilaires contre les brevets des médicaments de référence suivants :

- Médicament biologique de référence Epogen® (époétine alpha) du laboratoire innovant Amgen ;
- Neupogen® (filgrastim) par Amgen ;
- Remicade® (infixima) par Johnson & Johnson et Janssen ;
- Lantus® (insuline glargine) par Sanofi ;
- Gentropin® (somatotropin) par Pfizer.

III.2.2. Litige de brevets au niveau national

Simultanément ou suivant une opposition au brevet européen, le litige des brevets peut débiter dans les États membres au niveau national. Il est nécessaire d'avoir des connaissances détaillées sur les procédures de litige au niveau national de chaque pays afin d'assurer la protection ou la révocation des brevets mis en cause.

Les deux acteurs en question vont chercher à profiter des différences concernant l'interprétation par les juridictions nationales, le droit procédural, les délais de traitement et le montant des dommages et intérêts accordés, et ils vont choisir d'initier un premier litige de brevet dans un lieu stratégique, tel que :

- les États ciblés pour être les principaux marchés du biosimilaire ;
- les États dans lesquels se trouve le siège social ou le site de production du médicament de référence ou du biosimilaire ;
- ou les États dans lesquels on peut percevoir un certain favoritisme juridictionnel sur la décision du litige.

À ce titre, on peut évoquer le cas du litige entre le laboratoire innovant Amgen et le fabricant de biosimilaires Teva. En effet, Amgen a intenté une action en justice pour infraction à ces brevets associés à filgrastim en Allemagne puisqu'il s'agit du seul pays d'Europe possédant des tribunaux différents pour les jugements d'infraction et de révocation de brevets, de plus il est perçu pour favoriser la protection des brevets. De son côté, Teva a engagé une action en jugement déclaratoire contre les brevets d'Amgen pour le même produit au Royaume-Uni puisque ce pays possède un taux élevé de jugements de révocation de brevets [Malkin, 2015].

Étant donné que chaque État a son propre système juridictionnel, il est possible que pour un même brevet en résulte des décisions divergentes dans les différents États membres où les litiges se déroulent simultanément ou successivement.

Bien que généralement le laboratoire innovant initie le litige de brevet en intentant une action en justice pour atteinte aux droits des brevets associés à son produit, les fabricants de biosimilaires ont développé des stratégies variées dépendantes du marché de l'État membre

correspondant et de la qualité des brevets en question afin d'éviter des litiges perturbateurs pour le lancement du biosimilaire au niveau national.

La première possibilité est la conduite tenue par le fabricant de biosimilaires Hospira concernant le médicament de référence Remicade® (infliximab) qui consiste à tout simplement attendre que les brevets clés expirent dans chaque État membre. Une autre stratégie est de lancer à risque le produit comme étant souvent le cas aux Pays-Bas et au Royaume-Uni étant donné leur taux élevé de jugements de révocation de brevets et leurs jugements rapides sans dommages-intérêts ou de faible montant.

Dans d'autres cas, le fabricant de biosimilaires peut rédiger une « lettre de protection » détaillée pour informer au préalable le tribunal de grande instance de leur non-infraction et de l'invalidité des arguments qui pourront être utilisés contre eux, cela afin d'éviter une injonction préliminaire, c'est-à-dire un ordre juridique automatique et provisoire ordonnant l'arrêt des activités de l'accusé mises en cause en attendant le jugement du litige, sans même entendre les arguments du parti accusé. Les fabricants de biosimilaires utilisent ce type de lettre protectrice dans les États où les procédures sont plus lentes ou sont en faveur des titulaires des brevets, tels qu'en Belgique et en Allemagne [Malkin, 2015].

Enfin, les fabricants de biosimilaires peuvent décider d'initier prématurément, avant l'approbation ou le lancement de leur produit, une procédure de révocation des brevets nationaux mis en cause, ou une procédure de non-infraction des brevets afin d'éviter une injonction préliminaire.

III.2.3. Exemple de litige de brevets en Europe : Genentech et Hospira

La dernière stratégie décrite dans le point précédent peut être illustrée par le cas de litige entre le fabricant de biosimilaires Hospira et le laboratoire innovant Genentech.

En effet, avant même d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de son biosimilaire, Hospira a cherché à révoquer les brevets pour Herceptin® (trastuzumab) de Genentech et Roche au Royaume-Uni, État membre ayant un taux élevé de jugements de révocation de brevets. Le brevet principal pour Herceptin® associé à un certificat complémentaire de protection expirait le 28 Juillet 2014, cependant le biosimilaire pouvait faire face à une infraction liée à deux brevets additionnels associés l'un au dosage et l'autre à la composition purifiée de trastuzumab. Hospira a donc initié en premier lieu la contestation de ces deux brevets et malgré opposition par Genentech, il a reçu en Avril 2014 une décision en sa faveur par le tribunal de première instance : l'invalidation d'un des brevets et la déclaration de non-infraction du second brevet pour certains dosage de trastuzumab.

Après appel à la décision par Genentech, la révocation des deux brevets a été confirmée en Juillet 2016 [Agnew et Parker, 2015].

III.3. Aux États-Unis

III.3.1. Procédure “Patent Dance”

Le respect des critères au niveau clinique et scientifique n'est pas le seul frein à la commercialisation des biosimilaires aux Etats-Unis, les fabricants doivent également respecter les périodes réglementaires établies par la loi BPCIA et les périodes d'exclusivité du brevet du médicament biologique de référence.

En effet, la loi stipule que le dossier d'AMM peut seulement être déposé à la fin de la période de protection des données du médicament de référence, soit 4 ans, et sa mise sur le marché n'est possible qu'après l'expiration de la période d'exclusivité du médicament biologique de référence qui est de 12 ans. Par conséquent, une période longue de 8 ans peut s'écouler entre la date du dépôt du dossier d'AMM du biosimilaire et sa date d'approbation, cet intervalle est utilisé pour résoudre les litiges de brevets. Un laboratoire innovant peut détenir plusieurs brevets pour un seul médicament biologique, le litige peut donc en impliquer un seul ou plusieurs.

La loi BPCIA décrit une procédure détaillée pour la résolution des litiges de brevets, la procédure « Patent Dance ». Elle se compose de plusieurs étapes d'échange d'information entre le fabricant de biosimilaire et le laboratoire innovant avec un déroulement ordonné et des délais exigés, comme suit [Malkin, 2015] :

- **Etape 1** : Après admission du dossier d'AMM pour révision par la FDA, le fabricant de biosimilaire a 20 jours pour fournir au laboratoire innovant une copie confidentielle du dossier de demande d'AMM et les informations décrivant le procédé de fabrication du biosimilaire.
- **Etape 2** : Dans un délai de 60 jours après avoir obtenu le dossier de demande d'AMM et les informations du procédé de fabrication, le laboratoire innovant doit transmettre au fabricant de biosimilaire une liste des brevets n'ayant pas expiré et pour lesquels une atteinte aux droits de ces brevets est probablement commise. Il doit également indiquer s'il serait disposé à donner permission au laboratoire innovant d'utiliser les brevets affectés.
- **Etape 3** : Après avoir reçu la liste des brevets, le fabricant de biosimilaire a également 60 jours pour donner au laboratoire innovant une réponse détaillée concernant chaque déclaration d'infraction attestée dans la liste. Les arguments

doivent être basés sur des faits et un fondement juridique, et indiquer pourquoi chaque brevet n'est pas applicable, invalide ou ne sera pas enfreint lors de la commercialisation du biosimilaire.

- **Etape 4** : Le laboratoire innovant doit à son tour dans les 60 jours réagir aux arguments soutenus par le fabricant de biosimilaire et exposer les raisons détaillées qui prouvent que les brevets seront bien enfreints.
- **Etape 5** : Les deux parties ont ensuite 15 jours pour s'engager dans des négociations pour convenir sur lesquels des brevets sont véritablement enfreints.
 - o S'ils parviennent à un accord, le laboratoire innovant a 30 jours pour intenter une action en justice d'infraction pour chacun des brevets négociés sur la liste.
 - o S'ils ne parviennent pas à tomber d'accord, chacune des parties crée une liste des brevets pour lesquels une atteinte aux droits de ces brevets est probablement commise et le laboratoire innovant a 30 jours pour intenter une action en justice pour infraction aux brevets présents sur les deux listes.

La procédure « Patent Dance » peut sembler simple et directe mais la résolution des contentieux concernant les médicaments biologiques est en fait souvent très compliquée. En effet, il n'y a pas une seule source de référence pour pouvoir identifier les brevets cibles d'infraction, et dans certains cas, les processus et les technologies utilisés lors de la fabrication du médicament de référence ne sont pas décrits dans le dossier initial de demande d'AMM. Par conséquent, le fabricant de biosimilaire n'a pas pu avoir accès à ces informations lors du développement de son produit et a pu sans le savoir utiliser des processus et technologies similaires à ceux brevetés par le laboratoire innovant.

Enfin, un frein additionnel à la commercialisation des biosimilaires est présent dans la loi BPCIA : un fabricant de biosimilaires a l'obligation de notifier le laboratoire innovant au moins 180 jours avant la date de première commercialisation du biosimilaire. Pendant ces 180 jours, le laboratoire innovant pourra chercher à intenter une action d'injonction afin d'empêcher la commercialisation et une action contre des brevets additions qui n'auraient pas été inscrit dans la procédure « Patent Dance ». De ce fait, la commercialisation du biosimilaire pourra être retardée jusqu'à ce que les décisions soient prises concernant la validité, l'applicabilité et l'infraction des brevets.

III.3.2.Exemple de litige de brevets aux Etats-Unis : Amgen et Sandoz

Zarxio™ de Sandoz (filgrastim) est le premier biosimilaire approuvé par la FDA sous la loi BPCIA et a été approuvé comme étant un biosimilaire de Neupogen® du laboratoire Amgen.

Suite au litige des brevets entre ces deux parties, le Circuit Fédéral a statué certains points ambigus présents dans la loi BPCIA et pris des décisions en faveur et en défaveur de chacune des parties.

D'une part, le Circuit Fédéral a statué le caractère « optionnel » de la procédure « Patent Dance » en faveur de Sandoz. En effet, après admission du dossier d'AMM pour révision par la FDA, Sandoz avait 20 jours pour démarrer la première étape de la procédure « Patent Dance », mais le laboratoire a déclaré que cette procédure n'était pas statuée obligatoire en vertu de la loi.

D'autre part, Sandoz avait l'obligation de notifier Amgen au moins 180 jours, soit 6 mois, avant la date de première commercialisation de Zarxio™. Cependant, lors du litige, le Circuit Fédéral a statué que cette période de 180 jours ne commençait qu'après l'approbation du dossier d'AMM de Zarxio™ par la FDA, et non pas juste après le dépôt du dossier d'AMM. Par conséquent, la notification pré-commercialisation de Sandoz n'est pas effective et la sortie de son biosimilaire doit être retardée de 180 jours après approbation de son dossier d'AMM par la FDA.

Suite au jugement par le Circuit Fédéral, les deux parties ont chacun fait appel afin que la Cour Suprême Américaine s'occupe du cas et contrepasse les décisions prises [Malkin, 2015].

III.4. Au Canada

III.4.1. Déroulement du litige de brevet

Au Canada, la procédure de litige de brevets concernant les biosimilaires est similaire à celle associée aux médicaments génériques et se base sur la ligne directrice « Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) » administré au nom de Santé Canada par le Bureau des médicaments brevetés et de la liaison (BMBL).

Avant de pouvoir recevoir un avis de conformité délivré par Santé Canada et être autorisé sur le marché canadien, un fabricant de biosimilaires doit vérifier tous les brevets pouvant être enfreints qui ont été ajoutés au registre des brevets, celui-ci est régulé par la BMBL concernant l'admissibilité d'un brevet à l'inscription au registre.

Dans certains cas, le fabricant de biosimilaire n'attendra pas l'expiration des brevets associés au médicament de référence et alléguera que les brevets listés ne sont pas valides ou que les droits des brevets listés ne seront pas enfreints lors de la commercialisation du biosimilaire, il doit alors signifier au laboratoire innovant un « avis d'allégation » qui est un énoncé détaillé du droit et des faits sur lesquels il se fonde pour justifier que la commercialisation du biosimilaire ne conduira pas à une contrefaçon des brevets listés.

Le litige de brevet commencera alors si le laboratoire innovant conteste ces allégations devant la Cour Fédérale du Canada dans les 45 jours suivant la réception de l'avis d'allégation. Il demandera une ordonnance de la Cour qui empêchera le Ministère de la Santé de délivrer un avis de conformité au biosimilaire jusqu'à l'expiration des brevets mis en cause [Malkin, 2016].

III.4.2.Exemple de litige de brevet au Canada : Amgen Canada et Apotex

Le litige de brevet entre le laboratoire innovant Apotex et le fabricant de biosimilaires Amgen Canada est le premier litige de brevet au Canada depuis la mise en vigueur de la ligne directrice « Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) » en Avril 2012.

Le 2 Octobre 2012, le laboratoire Apotex a transmis un avis d'allégation au laboratoire innovant Amgen Canada afin de justifier que la commercialisation de son biosimilaire filgrastim, ayant pour médicament de référence Neupogen®, n'enfreindra pas les droits du brevet détenu par Amgen et que le brevet en question est invalide dû à l'évidence du procédé, au manque d'innovation et d'utilité prouvée du produit.

Après avoir reçu cet avis d'allégation, Amgen Canada a demandé à la Cour Fédérale une ordonnance afin d'empêcher le Ministère de la Santé de délivrer un avis de conformité à Apotex pour son biosimilaire filgrastim avant que le brevet du médicament de référence soit expiré, c'est-à-dire le 31 Juillet 2024. Le 10 Novembre 2015, la Cour Fédérale a rejeté la demande du laboratoire innovant Amgen Canada, en faveur des allégations d'Apotex concernant l'évidence du procédé.

Le 31 Mars 2016, le biosimilaire filgrastim du fabricant Apotex est finalement commercialisé au Canada sous le nom de Grastofil® en tant que biosimilaire de Neupogen® du laboratoire Amgen [Malkin, 2016].

III.5. Au Japon

Contrairement aux États-Unis ou au Canada, le Japon ne propose pas de procédure spécifique de litige de brevets à réaliser avant la commercialisation d'un médicament générique ou d'un biosimilaire. De plus, l'autorité de santé japonaise PMDA ne délivrant pas d'autorisation de mise sur le marché à un médicament générique ou biosimilaire avant l'expiration des brevets associés au médicament de référence, le système juridique japonais fait face à très peu de litiges de brevets associés aux médicaments génériques ou biosimilaires. Cette politique du système juridique japonais est intentionnelle car le Japon veut assurer un approvisionnement régulier de produits pharmaceutiques et il appréhende les litiges de brevets qui pourraient retirer des médicaments génériques ou biosimilaires du marché.

Le système japonais de résolution des litiges de brevets se compose de deux mécanismes à deux vitesses :

- la chambre des recours de l'Office japonais des brevets (JPO) qui est responsable des recours en invalidation de brevets;
- le tribunal d'instance qui examine les actions relatives aux atteintes aux droits des brevets.

Comme en Europe, les fabricants de biosimilaires préfèrent initier le litige en intentant une procédure d'invalidation de brevets qui est relativement rapide au Japon, environs 9 mois et demi. Le comité de chambre des recours JPO chargé des procédures d'invalidation est constitué d'examineurs expérimentés qui possèdent les connaissances et l'expérience appropriées pour évaluer les motifs d'invalidation du demandeur ; toutes les raisons d'invalidation sont prises en compte et celles-ci peuvent faire traits à des analyses complexes sur les biotechnologiques. Afin d'éviter l'invalidation de son brevet, le titulaire peut demander à restreindre ou corriger les déclarations du brevet revendiquées par le demandeur.

Également, lorsque le processus d'invalidation est en cours, un juge peut autoriser ou suspendre une poursuite judiciaire réalisée simultanément par le tribunal d'instance concernant l'atteinte aux droits du même brevet.

Une seconde possibilité pour initier un litige de brevets est d'intenter une action en justice via le tribunal d'instance pour atteinte aux droits d'un brevet. Ce type de procédures est entendu devant les tribunaux d'Osaka ou Tokyo, qui ont une compétence exclusive pour différentes zones géographiques et ont chacun des divisions spécialisées en protection juridique avec des experts informant les juges sur les interrogations techniques complexes présents dans les litiges de brevets.

Contrairement aux États-Unis où les audiences sur les contrefaçons de brevets sont tenues en une seule journée ou sur plusieurs jours consécutifs, au Japon une série d'audience se tient à un ou deux mois d'intervalle devant le tribunal d'instance japonais jusqu'à ce que les délibérations soient complètes. Les parties exposent les mémoires, les preuves et les avis d'experts à chaque audience, mais il est extrêmement rare qu'un parti apporte des témoins pour une audition en direct. En effet, ce type d'audience est plutôt orienté sur les preuves et les mémoires, et inclut très peu de plaidoirie orale.

De plus, il est rare qu'un juge accorde une injonction préliminaire, le tribunal d'instance peut parfois proposer un règlement amiable par médiation devant le juge, mais si la médiation échoue, les débats sur la contrefaçon se poursuivent. Si la responsabilité du contrefacteur est reconnue, le juge demandera des conclusions et des rapports d'experts comptables pour évaluer le montant des dommages et intérêts.

Enfin, la rapidité des procédures d'invalidation, 9 mois et demi devant la JPO, et des procédures de contrefaçon, 13,7 mois devant les tribunaux de première instance, ainsi que le coût relativement abordable des actions, sont les raisons pour laquelle le Japon reste un État convaincant et attrayant pour la résolution des litiges de brevets [Malkin, 2016].

CONCLUSION

Le développement des médicaments biosimilaires va permettre d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché et mener à l'amélioration des résultats thérapeutiques grâce à leur utilisation précoce dans les cas appropriés. Presque 50 biosimilaires sont actuellement en développement et représentent ainsi un énorme potentiel économique à exploiter, mais certains marchés ne sont pas encore prêts à profiter des bénéfices que leur offre la prochaine génération de biosimilaires. En effet, le manque de compréhension sur la stratégie concurrentielle à adopter pour maximiser les profits est l'un des freins à l'expansion des biosimilaires sur le marché des médicaments biologiques.

D'une part, il est judicieux pour les acteurs en question de ne pas se limiter à réduire les prix des biosimilaires car cette stratégie diminue les bénéfices sur le long-terme : elle rend le marché moins attractif pour les fabricants et réduit leurs motivations d'investir dans le développement de nouveaux produits biosimilaires. Par exemple, en Autriche, certains biosimilaires se sont vus imposer une réduction de prix qui a fini par mener à leur retrait sur le marché pour raison commerciale et économique.

D'autre part, l'information des prescripteurs, patients et systèmes de santé est un élément critique à ne pas négliger pour assurer le succès du biosimilaire, elle varie significativement entre les pays d'Europe due au niveau d'éducation des acteurs et à la motivation des fabricants à être actifs sur le marché des biosimilaires. En 2017, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et la Commission européenne ont publié un guide d'informations détaillées sur les biosimilaires à l'attention des professionnels de santé afin de consolider leur compréhension scientifique et réglementaire sur ces médicaments, et ainsi d'encourager la prescription de biosimilaires à leurs patients. Le recours plus fréquent aux médicaments biologiques similaires plutôt qu'à un médicament biologique de référence constitue un enjeu important d'amélioration des pratiques de prescription.

En France, on peut estimer en 2018 une augmentation de la part de marché des biosimilaires grâce à une nouvelle instruction délivrée par le ministère de la solidarité et de la santé et le Ministère de l'action et des comptes publics (INSTRUCTION N° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville) visant à favoriser la prescription de médicaments biosimilaires. Elle introduit un nouveau mécanisme incitatif financier permettant de valoriser les efforts accomplis par les établissements de santé qui

augmentent le taux de recours à certains médicaments biosimilaires lorsque la prescription est hospitalière et exécutée en ville. Cette rémunération porte sur les catégories de médicaments biosimilaires pour laquelle des mesures d'accompagnement n'étaient pas suffisamment développées, à savoir les produits de la classe des anti-TNF alpha (groupe étanercept) et l'insuline glargine.

Enfin, on peut conclure que le cadre réglementaire et législatif qui encadre les médicaments biosimilaires est en constante évolution suite à une meilleure compréhension de leur complexité et de leur utilisation. Il se développe en proposant des directives plus détaillées pour orienter les fabricants de biosimilaires et en adoptant des lois appropriées pour promouvoir leur développement.

Même si les barrières scientifiques et techniques liés à la fabrication peuvent encore ralentir le développement de biosimilaires, les progrès de la science rendent désormais les avancées possibles, malgré le coût élevé. La propriété intellectuelle reste ainsi le principal obstacle qui ne peut être contourné, la seule façon est d'attendre l'expiration du brevet ou l'invalidation par une décision de justice.

RÉFÉRENCES

- ❖ Y. ANDO, T. TOMINAGA et T. KONDO, PMDA update: the current situation and future directions, *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal)*, 2013, 2 (1), pp. 41-4
- ❖ J. AGNEW et J. PARKER, UK - Hospira v. Genentech [en ligne], Disponible sur le site <http://www.eplawpatentblog.com/eplaw/2015/03/uk-hospira-v-genentech.html> (Page consultée 04/11/2017)
- ❖ ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), Questions/Réponses - Médicaments génériques : lever l'opacité, Décembre 2012
- ❖ ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), Rapport : Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, Mai 2016, *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*, Pub. L. 111-148, Sect. 7001-7003, 124 Stat. 119, 23 Mars 2010
- ❖ ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), AMM / Avis aux demandeurs, Septembre 2014
- ❖ L. A. BUI, S. HURST, G. L. FINCH ET AL., Key considerations in the preclinical development of biosimilars, *Drug discovery Today*, 2015, 20 (1), pp. 3-15
- ❖ J.V. DEGIULIO, FDA Guidance uncertainty may deter use of abbreviated biosimilar approval pathway, *Bloomberg BNA, Life Sciences Law & industry report*, 2012, ISSN 1935-7257
- ❖ A.L. DEMAIN et P. VAISHNAV, Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms, *Biotechnology Advances*, 2009, 127, pp. 297-306
- ❖ EMA (European Medicines Agency), Guideline on similar biological medicinal products, 30 Octobre 2005, CHMP/437/04
- ❖ FDA (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), *Biosimilars : Questions and Answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, Guidance for Industry*, Avril 2015

- ❖ R. EIBL, Disposable Bioreactors in Cell Culture-Based Upstream Processing, BioProcess International, 2009
- ❖ A. GAFFNEY, After Three-Year Delay, FDA Finalizes Guidance Documents on Biosimilarity [en ligne]. Disponible sur <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/04/28/22058/After-Three-Year-Delay-FDA-Finalizes-Guidance-Documents-on-Biosimilarity/> (Page consultée le 25/05/2016)
- ❖ A. GANAN JIMENEZ, B. BRAKE, European Medicine Agency, Biosimilars in the EU – regulatory perspectives (Powerpoint presentation for the ICH GCG ASEAN Training Workshop on ICH Q5C), Mai 2011
- ❖ GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, Biosimilars approved in the US [en ligne]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-the-US> (Page consultée le 14/06/2018)
- ❖ GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, Biosimilars approved in Canada [en ligne]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Canada> (Page consultée le 14/06/2018)
- ❖ GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, Biosimilars approved in Japan [en ligne]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Japan> (Page consultée le 14/06/2018)
- ❖ R.T. HISEY, R. JACOBY, T. HOFFMAN, A. CHATTERJI, The follow-on biologics market : Enter at your own risk, Deloitte, 2011
- ❖ INPI (Institut National de la Propriété Industrielle), La délivrance des brevets et des certificats d'utilité, 2011
- ❖ INTERPHARMA, Production d'agents biopharmaceutiques [en ligne]. Disponible sur : <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3046-2-production-dagents-biopharmaceutiques> (Page consultée le 24/04/2017)
- ❖ B. KELLEY, Industrialization of mAb production technology, the proceessing industry at a crossroads, MAbs, 2009, 1 (5), pp. 443-452
- ❖ V. KLEIN, Subsequent entry biologics (biosimilars) in Canada : approaches to interchangeability and extrapolation of indications and uses, Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal), 2014, 3 (3), pp. 150-4

- ❖ A. KRISHNAN, R. MODY et H. MALHOTRA, Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives, Dove Medical Press, 2015, 5, pp. 19-32
- ❖ LEGIFRANCE, Parlement européen et du conseil, Directive CE n°83/2001, Section 4, Part II, Annex 1, Journal officiel de l'Union européenne [en ligne], disponible sur : <http://Legifrance.gouv.fr>, (Page consultée 10/03/2016)
- ❖ LEGIFRANCE, Parlement européen et du conseil, Directive CE n°27/2004, paragraphe 15, Journal officiel de l'Union européenne [en ligne], disponible sur : <http://Legifrance.gouv.fr>, (Page consultée 20/04/2016)
- ❖ LEGIFRANCE, Parlement européen, Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain consolidée [en ligne], disponible sur : <http://Legifrance.gouv.fr>, (Page consultée 28/10/2016)
- ❖ LEGIFRANCE, Code de la Santé publique, Article L.5121-1, modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016, [en ligne], disponible sur : <http://Legifrance.gouv.fr>, (Page consultée 20/01/2016)
- ❖ LEMAN CONSULTING S.A., Brevets : Stratégies de Protection d'un produit pharmaceutique, 2012
- ❖ F.LI, J.X. ZHOU, X. YANG et al., Current Therapeutic Antibody Production and Process Optimization, Bioprocessing Journal, 2005, 4 (5)
- ❖ B.J. MALKIN, Biosimilars patent litigation in the EU and the US: a comparative strategic overview, Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal), 2015, 4(3), pp.113-7.
- ❖ B.J. MALKIN, Biosimilars patent litigation in Canada and Japan: a comparative strategic overview and EU and US update, Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal), 2016, 5 (2), pp.60-5.
- ❖ M. MISRA, Biosimilars: Current perspectives and future implications, Indian J Pharmacol, 2012, 44(1), pp.12–14.

- ❖ OEB (Office Européen des Brevets), Comment obtenir un brevet européen [en ligne], Disponible sur le site https://www.epo.org/applying/basics_fr.html (Page consultée 28/10/2017)
- ❖ OEB (Office Européen des Brevets), La procédure d'opposition [en ligne], Disponible sur le site https://jobs.epo.org/content/Opposition/?locale=fr_FR (Page consultée 30/10/2017)
- ❖ OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009
- ❖ D. PIERINI et K. VOGEL ANDERSON., How generic drugs are made, US Pharm (Generic Drug Review suppl), 2013, 38 (6), pp. 26-31
- ❖ J-L PRUGNAUD, Les Biosimilaires, Springer, 2011
- ❖ C. RITCHIE, Protein Purification [en ligne]. Disponible sur : <https://www.labome.com/method/Protein-Purification.html> (Page consultée le 14/05/2017)
- ❖ D. SAVILLE, What is Bioequivalence?, Best Practice Journal, Special Edition, 2007 ; Pages 12-16
- ❖ J. F. SIEGEL, I. ROYZMAN. 2017 Biosimilar Approvals in Europe. Biosimilars approved in Europe as of December 2017 [En ligne]. Site disponible sur : <https://www.biologicsblog.com/2017-biosimilar-approvals-in-europe> (Page consultée le 31/05/2018)
- ❖ E. CK SIU, Current state of subsequent entry biologics (biosimilars) in Canada : a view from regulatory, reimbursement, clinician, and patient perspectives, Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal), 2016, 5 (3), pp. 105-13
- ❖ SANTÉ CANADA, Health Canada letter to Provincial/Territorial Drug Plans Directors: Interchangeability/Substitutability of Subsequent Entry Biologics (SEBs), 2010
- ❖ M. SCUFFI, Certificats complémentaires de protection: évolution de la jurisprudence européenne sur les conditions de prolongation de la durée des brevets et étendue de la protection, Publication supplémentaire 5/2015 Journal officiel OEB, 2015, 5, pp. 105-119

- ❖ SMART PHARMA CONSULTING, Perspectives du marché mondial des biosimilaires (Présentation Powerpoint), Février 2015
- ❖ T. YAMAGUCHI et T. ARATO, Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan, *Biologics*, 2011, 39 (5), pp. 328-332

GLOSSAIRE

- ❖ **Autorisation de mise sur le marché** : Autorisation accordée par une autorité réglementaire à une société pour commercialiser un produit médical suivant les indications décrites dans les informations sur le produit, après présentation par la société de la documentation et des données exigées conformément au cadre réglementaire et légal.
- ❖ **Biotechnologie**: Toute technologie utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou des dérivés de ceux-ci pour créer ou modifier des produits ou des processus dans un but spécifique. Un exemple en est la reproduction d'hormones humaines, comme l'insuline.
- ❖ **Brevet** : Un brevet est un ensemble de droits exclusifs accordés par un État (un gouvernement national) à un inventeur ou à son cessionnaire, pendant un temps limité, en échange de la divulgation publique de son invention. En général cependant, une demande de brevet doit comprendre une ou deux déclarations définissant l'invention qui doit être nouvelle, non évidente, et utile ou industriellement applicable.
- ❖ **État de la technique** : « L'état de la technique » est tout ce qui a été rendu accessible au public par une description écrite ou orale, un usage, ou tout autre moyen.
- ❖ **Extrapolation des indications** : La décision d'étendre les données d'efficacité et d'innocuité d'une indication (affection, trouble ou maladie) pour laquelle le biosimilaire a été cliniquement testé à d'autres affections pour lesquelles le produit de marque est approuvé s'appelle « extrapolation ».
- ❖ **Immunogénicité** : C'est la capacité d'une molécule à induire une réaction immunitaire. L'immunogénicité est donc la capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique. Plus la réponse sera forte et induite facilement, plus l'antigène sera qualifié d'immunogène.
- ❖ **Interchangeabilité** : Pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur.
- ❖ **Médicament biologique de référence** : Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble

des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité.

- ❖ **Médicament biosimilaire ou Biosimilaire** : Médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire.
- ❖ **Médicament générique** : Un médicament mis au point de manière à être identique à un médicament déjà autorisé (le « médicament de référence ») Selon la directive 2001/83/CE un « produit médical générique » est un produit ayant la même composition qualitative et quantitative quant aux substances actives, et la même forme pharmaceutique, que le produit médical de référence, et dont la bioéquivalence par rapport au médicament de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité adéquates. Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'après que le médicament de référence a perdu son exclusivité sur le marché.
- ❖ **Produit biologique ultérieur (PBU)** : Terme utilisé au Canada pour désigner le médicament biosimilaire.
- ❖ **Procédure centralisée** : Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit. La procédure centralisée aboutit à une seule autorisation, valable pour l'ensemble des États de la communauté européenne. Elle repose sur l'évaluation scientifique d'un dossier unique par des experts nationaux et coordonnée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'autorisation est octroyée par la Commission Européenne.
- ❖ **Substitution** : Pratique consistant à délivrer un médicament à la place d'un autre équivalent et interchangeable, au niveau de la pharmacie, sans consulter le prescripteur.

N° d'identification :

TITRE

**Le cadre réglementaire et juridique du médicament biosimilaire :
un frein à son développement ?**

Thèse soutenue le Mardi 11 Septembre 2018 à 17 heures

Par Laurence Ramanantsoa

RÉSUMÉ

Le développement des médicaments biosimilaires va permettre d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché et mener à l'amélioration des résultats thérapeutiques grâce à leur utilisation précoce dans les cas appropriés. Cependant, leur cadre réglementaire en Europe, comme aux États-Unis, reste assez complexe et comporte encore de nombreuses ambiguïtés qui ont donné lieu à des poursuites judiciaires. Les droits de propriété intellectuelle sont devenus l'obstacle le plus important au développement des biosimilaires et ont mené à de nombreux litiges de brevet entre les grandes entreprises pharmaceutiques « innovatrices » et celles des biosimilaires.

MOTS CLÉS : Biosimilaire, médicament, AMM, brevet, médicament biologique, biotechnologie, litige de brevets, Europe

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Philippe MAINCENT	Laboratoire de Pharmacie galénique (EA 3452)	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 – Biologie

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

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mardi 11 Septembre 2018 à 17h

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Laurence Ramanantsoa

Sujet : Le cadre réglementaire et juridique du médicament biosimilaire : un frein à son développement ?

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Enseignant-chercheur
 Directeur : M. Philippe MAINCENT, Enseignant-chercheur, Pharmacien
 Juges :
 Mme Anne-Sapin MINET, Enseignant-chercheur
 Mme Dr. Marianne PARENT, Enseignant-chercheur, Pharmacien
 M. Hugues PREVOST, Pharmacien

Vu,
 Nancy, le 5 juillet 2018

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. MAINCENT

M. MAINCENT




Vu et approuvé,
 Nancy, le 13.07.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
 de l'Université de Lorraine,



Vu,
 Nancy, le 23.07.2018

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 10350