

ROLAND OLLIVIER
consultant senior,
responsable
scientifique et
réglementaire
chez Aktehom



© Aktehom

BIOSIMILAIRES Selon la Directive de 2004/27/EC, le biosimilaire est un médicament qui doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence.

Des médicaments particuliers

La Directive de 2004/27/EC précise les conditions qu'un médicament biosimilaire doit remplir pour obtenir son autorisation de mise sur le marché. Cette réglementation spécifique diffère sur plus d'un point de celle appliquée aux produits génériques classiques. La stricte identité de structure n'est pas requise car la variabilité inhérente au procédé d'obtention ne permet pas de la garantir. Pour le dépôt, il est nécessaire de démontrer la similarité d'efficacité et de sécurité du produit. L'acceptabilité du dossier d'AMM se base sur trois critères, la qualité, l'efficacité et la sûreté.

La qualité intègre non seulement la « full » caractérisation du produit au travers des analyses physico-chimiques mais également la reproductibilité et la robustesse du procédé de fabrication. Le dossier d'AMM est certes allégé par rapport au produit princeps, mais la partie CMC (Chemistry Manufacturing and Controls) doit être solidement documentée. De ce fait, un développement selon le Quality by Design apparaît seul recevable pour les dossiers déposés, avec justification des attributs et des paramètres procédés critiques. Concernant l'efficacité, la démonstration doit être faite sur des modèles non cliniques pertinents représentatifs de la fonctionnalité du produit et sur des essais cliniques. Ces essais doivent être menés en comparaison avec le produit princeps. La Pharmacodynamie doit être largement documentée dans le dossier et le mécanisme d'action

doit être détaillé. En effet, deux produits similaires, et pour la même indication thérapeutique, peuvent avoir des mécanismes sensiblement différents. Il peut être difficile d'apporter la preuve tangible, si le mode d'action met en œuvre des effecteurs interagissant en « cascade ».

Des études cliniques sur un nombre limité de patients sont requises, contrairement aux génériques « chimiques » pour lesquels seule la biodisponibilité est exigée. L'attendu est une similarité clinique sur l'indication et une non infériorité versus la référence. Chaque indication fait l'objet d'un essai clinique indépendant.

Pour comparer le profil de sécurité du produit princeps et du biosimilaire, les études doivent être spécifiques car les impuretés et les variants peuvent être différents car liés au procédé de fabrication. D'une manière générale, pour les produits biotechnologiques, le principal écueil en termes de sécurité est l'immunogénicité car ils ne présentent pas de toxicité intrinsèque. Les modifications structurales peuvent effectivement entraîner des risques immunogènes^[1]. La difficulté à ce niveau est que l'on ne dispose pas de modèles prédictifs d'immunogénicité car elle est patient/espèce et pathologie dépendante. À noter cependant que ce risque existe également avec les produits princeps. Les biosimilaires pourraient constituer un traitement alternatif, si une immunogénicité était induite par le produit princeps. Les particularités des produits



© DR

biologiques (variabilité intrinsèque et limitation d'indication) ne permettent pas de considérer les biosimilaires comme des médicaments génériques et amènent tout naturellement des questions. Peut-on substituer le produit princeps par un similaire et dans quel cadre légal peut-on le faire ?

Pour les biosimilaires, on ne parle pas de substitution mais « d'interchangeabilité », du fait de la spécificité de la population susceptible de recevoir le produit et de l'indication précise revendiquée par les cliniques. L'interchangeabilité n'est possible que sur la base d'une liste prédéfinie de produits qui ont démontré une similarité d'efficacité et de sécurité. Contrairement aux génériques dont la substitution est définie par des directives européennes, l'Europe refuse de légiférer sur le droit d'interchangeabilité par des biosimilaires. Elle considère que c'est du ressort de chaque pays d'encadrer ces

pratiques, du moment où la sécurité du patient est assurée à la fois par l'AMM et le prescripteur. La France s'est dotée d'un cadre juridique spécifique aux biosimilaires à travers l'article 47 de la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2014, mais les textes d'application se font toujours attendre.

L'état des lieux de l'ANSM de mai 2016 sur les biosimilaires reprend les principes en vigueur au sein de la communauté européenne et spécifie les conditions dans lesquelles l'interchangeabilité peut être envisagée. Elle ne peut se faire que sur accord du thérapeute et doit respecter trois conditions. En premier lieu, l'information et le consentement du patient sont obligatoires. Pour garantir la sécurité du produit, la traçabilité des biosimilaires doit être garantie. Enfin, du fait de la spécificité des produits biologiques, une surveillance clinique doit être assurée tout au long du traitement.

L'intérêt économique que représentent les biosimilaires est certain, les dépenses pharmaceutiques pourraient baisser de 15 à 30 milliards de \$ par an au niveau mondial et de 500 millions à 1 milliard d'€ en France. C'est pourquoi les gouvernements incitent les entreprises pharmaceutiques à investir dans leur développement et il est certain que la France s'alignera sur ses partenaires européens pour lesquels le marché est en pleine expansion. ■

[1] Prugnaud JL et Trouvin JH "Les biosimilaires" Springer-Verlag France, Paris, 2011