Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

# Médicaments biosimilaires - Point d'information

**Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence européenne des médicaments (EMA).**

## Médicament biologique et médicament biosimilaire

Un médicament biologique est une substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. On peut citer par exemple, les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité doivent être équivalentes au médicament de référence.

La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, certaines différences de fabrication peuvent impacter les propriétés cliniques des produits issus de ces processus. Les produits de référence n'étant pas identiques aux produits biosimilaires, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques, ne peut donc s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.

Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Depuis 2006, 14 médicaments biosimilaires ont été autorisés dans l'Union européenne . Il s'agit principalement de facteurs de croissance (hormone de croissance, érythropoïétines, etc.).

## Autorisation des médicaments biosimilaires

Les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. Dans la mesure où le processus de fabrication des médicaments biotechnologiques n'a pas été rendu public, la production de produits biosimilaires reste un exercice complexe.

Les autorités européennes ont élaboré des guides qui précisent les conditions nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament biosimilaire. L'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques. La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques. Des guides spécifiques publiés par l'Agence européenne du médicament (EMA) sont régulièrement mis à jour afin d'accompagner l'industrie pharmaceutique dans le développement de tels produits.

Lorsque le produit de référence déjà commercialisé est associé à plusieurs indications thérapeutiques, il est nécessaire de strictement justifier l'efficacité et la sécurité du produit biosimilaire pour toutes les indications et les mécanismes d'action impliqués. Il est parfois demandé de démontrer une efficacité séparément pour chacune des indications revendiquées. Dans certains cas, l'extrapolation de la similitude thérapeutique montrée dans une indication à d'autres indications du produit de référence est acceptée si l'expérience clinique, la publication de données ou plus généralement le mécanisme d'action de la molécule le permettent.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que le médicament biologique de référence, mais aussi une surveillance de la réponse immunologique lors de l'administration du produit.

## Les médicaments biosimilaires autorisés en Europe

14 médicaments biosimilaires, représentant 4 substances actives différentes, sont autorisés aujourd'hui en Europe.

### Epoïétine (Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal, Retacrit, Silapo)

Le médicament de référence des ces biosimilaires est Eprex/Erypo.
L'époétine alfa, est une copie d'une hormone appelée érythropoïétine qui stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse.
Cette substance est notamment indiquée dans le traitement de l'anémie (faible nombre de

globules rouges) chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou de certains types de cancer.
L'époïetine est fabriquée par une cellule ayant reçu un gène qui lui permet de synthétiser cette hormone.

**Filgrastim (Biograstim, Filgrastim Hexal, Filgrastim ratiopharm, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio)**

Le médicament de référence de ces médicaments biosimilaires est Neupogen.
Le filgrastim est proche d'une protéine humaine appelée «facteur de croissance de la lignée granulocytaire» (G-CSF) qui stimule la production de globules blancs par la moëlle osseuse.
Cette substance est indiquée pour stimuler la production de globules blancs.
Le filgrastim est produit par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) qui la rend apte à le synthétiser («technique de l'ADN recombinant»).

**Somatropine (Omnitrope, Valtropin)**

Le médicament de référence de ces médicaments biosimilaires est Genotropin.
La somatropine est identique à une hormone de croissance qui favorise la croissance pendant l'enfance et l'adolescence, et influence également la façon dont le corps prend en charge les protéines, la graisse et les glucides.
La somatropine est produite par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) qui la rend apte à la synthétiser («technique de l'ADN recombinant»).

## Bon usage des médicaments biosimilaires

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies.
Le concept de biosimilarité suppose que les doses recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas il importe avant prescription de vérifier le résumé des caractéristiques de chaque produit (RCP) pour vérifier d'éventuelles différences avant prescription.

Pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence) rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet observé. En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, l'Afssaps

recommande de changer le moins possible les traitements avec des médicaments biosimilaires chez un même patient.

Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM : Séance du jeudi 12 mai 2011 - Communiqué

Au cours de la séance du 12 mai 2011, la commission d'AMM a notamment :

- discuté des conditions de mise sur le marché des médicaments biosimilaires
- étudié des demandes d'AMM et de modification d'AMM pour des médicaments princeps et génériques

**Discussion sur les produits biosimilaires**

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament d'origine biologique issu d'une substance dérivée du tissu biologique ou de la matière première d'une source cellulaire vivante) qui a déjà été autorisé. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.
Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence (princeps). Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence.

Les produits biosimilaires sont autorisés au niveau européen. Par rapport au médicament de référence, un médicament biosimilaire doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique, et la même forme pharmaceutique. Enfin, il doit être équivalent au médicament biologique de référence en termes d'efficacité et de sécurité. La complexité des méthodes de fabrication des médicaments biologiques, due notamment à la variabilité biologique des sources de production, peut avoir un impact sur les propriétés cliniques des produits finis.
En conséquence, l'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques. La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais pré-cliniques et cliniques.
Depuis 2006, 14 médicaments biosimilaires ont été autorisés dans l'Union européenne . Il s'agit principalement de facteurs de croissance (hormone de croissance, érythropoïétines, etc.).

La France étant pays membre de référence, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, pour l'évaluation de la spécialité Eprex (époetine alfa) depuis sa commercialisation, il a été décidé de sensibiliser les membres de la commission d'AMM sur la mise sur le marché de médicaments biosimilaires. L'arrivée prochaine de nouvelles générations de médicaments biosimilaires sur le marché conduit également à faire un point sur les critères de l'évaluation réalisée au niveau européen.

Les médicaments biosimilaires sont la plupart du temps autorisés pour traiter les mêmes maladies, aux mêmes doses que le médicament de référence.
Du fait de la variabilité possible du produit fini, un médicament biosimilaire ne peut être identique au princeps, à la différence des génériques de médicaments chimiques. Le principe de substitution des génériques des médicaments chimiques ne peut ainsi pas s'appliquer aux médicaments biosimilaires.
Il appartient au médecin de décider, à l'initiation d'un traitement, de prescrire un princeps ou un médicament biosimilaire à son patient.

Au cours de la Commission d'AMM, une discussion a été engagée sur l'utilisation des produits biosimilaires au Neupogen® en s'appuyant sur l'exemple du don de cellules souches hématopoïétiques réalisé pour une transplantation. La prescription de ces produits chez des volontaires sains peut poser des questions spécifiques dans ce contexte très particulier. L'Agence de la Biomédecine a présenté un bilan de l'utilisation de ces facteurs de croissance chez les donneurs sains

**Demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'autorisation de mise sur le marché**

La commission a de plus examiné :

- des dossiers en procédure nationale : 25 demandes d'AMM, dont 5 pour des médicaments non générique et 36 modifications d'AMM thérapeutique ;
- des dossiers en procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : 52 demandes d'AMM, dont 12 pour des médicaments non génériques, et 11 modifications d'AMM thérapeutiques ;
- des propositions de dénomination de médicaments
- les dossiers des groupes de travail pharmaceutiques, sécurité virale, sur les médicaments utilisés en homéopathie.