

## Copies de médicaments issus de biotechniques ("biosimilaires") : l'Agence européenne du médicament (EMA) évolue timidement vers plus de pragmatisme

*Dans leur réponse conjointe à la consultation de l'Agence européenne du médicament (EMA) sur un projet d'évolution de ses recommandations sur les biosimilaires, le Collectif Europe et Médicament et l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) argumentent que les exigences coûteuses vis-à-vis des biosimilaires servent avant tout le protectionnisme industriel, pas la santé publique.*

### Points-clés de la réponse à la consultation :

- Les discussions autour des "biosimilaires", copies de médicaments issus des biotechniques, s'inscrivent dans un contexte de renforcement pressant du protectionnisme industriel. Les firmes commercialisant des médicaments originaux ("princeps") tendent à prolonger leur monopole le plus longtemps possible, retardant ainsi l'arrivée sur le marché de copies concurrentes moins onéreuses.
- Tous les médicaments biologiques présentent des variabilités liées à leurs modalités de fabrication, même entre différents lots d'une même spécialité pharmaceutique originale. Les Agences du médicament devraient donc appliquer les mêmes exigences aux firmes fabriquant un médicament original (par exemple en cas de changement dans le processus de fabrication ou de site de production), qu'aux firmes fabriquant des biosimilaires.
- Le plus souvent, la comparabilité entre "princeps" et copie peut être évaluée à l'aide de techniques analytiques et, si besoin, par des études de bioéquivalence. C'est d'ailleurs ainsi que la comparabilité entre deux lots d'une même spécialité est effectuée en routine.
- Pour justifier l'exigence d'essais cliniques et précliniques avant de pouvoir commercialiser un médicament biosimilaire, le principal argument qui est avancé par les firmes vendant des princeps et les agences est un éventuel risque d'immunogénicité différente entre biosimilaire et médicament original, notamment en cas de profil de glycosylation différent. Dans la très grande majorité des cas pourtant, ces légères différences en termes d'immunogénicité n'auront aucune traduction clinique : l'efficacité et le profil d'effets indésirables seront similaires.
- Exiger des essais cliniques et précliniques spécifiques est faussement rassurant. On aboutit toujours aux mêmes résultats : les deux médicaments ont des balances bénéfices-risques du même ordre, et on peut les utiliser aux mêmes fins, en restant attentif à l'émergence d'un signal de pharmacovigilance, comme avec tous les médicaments.
- En France, les biosimilaires sont vendus environ 20 % à 30 % moins cher que le médicament de référence. Leur utilisation est restreinte par divers obstacles organisationnels dans les États membres : prescription parfois demandée en nom commercial, absence de droit de substitution par les pharmaciens, etc.
- Dix ans après l'invention du statut de médicament "biosimilaire" en Europe, il n'est pas très attractif pour les firmes, et ne contribue pas de manière notable à la réduction des dépenses de santé des systèmes de protection sociale des États membres.
- En 2013, les guidelines de l'Agence européenne du médicament (EMA) relatifs aux biosimilaires semblent évoluer vers une approche plus pragmatique, permettant de limiter la conduite d'essais cliniques censés contribuer à démontrer la "biosimilarité" mais qui sont en réalité surtout utilisés pour retarder l'arrivée sur le marché des copies.
- L'EMA peut aussi favoriser le développement de médicaments biosimilaires utiles en défendant l'intégrité des dénominations communes internationales (DCI) ; en adoptant une politique responsable d'accès aux données ; en créant un répertoire centralisé de groupes de médicaments biosimilaires ; en développant une pharmacovigilance active.

# Copies de médicaments issus de biotechniques ("biosimilaires") : l'Agence européenne du médicament (EMA) évolue timidement vers plus de pragmatisme

En mai 2013, l'Agence européenne du médicament (EMA) a soumis à consultation publique une proposition d'évolution de son guideline sur les principes généraux à appliquer pour les médicaments "biosimilaires", c'est-à-dire issus de biotechniques (1). Répondre valablement à cette consultation demande au préalable de se remettre en mémoire le contexte de création du concept de médicament biosimilaire et de faire le point sur la situation actuelle, presque 10 ans plus tard. Puis nous ferons plusieurs propositions concrètes en faveur du développement de biosimilaires utiles pour mieux soigner.

## Préambule : Un contexte de renforcement pressant du protectionnisme industriel

Les prix consentis par les autorités aux firmes pour leurs nouveaux médicaments (c'est-à-dire de médicaments originaux, "princeps") sont en général très élevés par rapport aux coûts réels de recherche et développement, même quand ces médicaments n'apportent aucun progrès thérapeutique (2), faisant de l'industrie pharmaceutique un secteur des plus rentables (3).

Les prix des médicaments issus des biotechniques sont particulièrement exorbitants (4,5). Dans les années 1990, le prix élevé des médicaments issus de biotechniques a été expliqué par la nécessité de permettre aux petites et moyennes entreprises innovantes ("start-up") développant des médicaments issus de biotechniques d'obtenir un retour rapide sur leurs investissements de recherche et développement, car elles n'avaient pas l'assise budgétaire des multinationales pharmaceutiques permise par des activités commerciales préexistantes (4). Mais depuis la situation a changé : les start-up profitables ont été absorbées par des multinationales. En 2013, le marché des biotechniques est très concentré : 10 multinationales parmi les plus grandes représentent 70 % du marché (6).

**Les copies de médicaments : une concurrence utile pour améliorer l'accès aux soins.**  
L'arrivée sur le marché de copies de médicaments, dont il n'est pas nécessaire de refaire l'évaluation clinique et pour lesquelles les dépenses promotionnelles sont moindres, permet aux systèmes de santé des États membres de mieux financer l'accès aux soins pour le plus grand nombre. Par exemple, en France, un médicament générique est en moyenne 60 % moins cher que le médicament original (6). Cette concurrence amène aussi à baisser le prix des médicaments princeps afin de pouvoir continuer à les vendre (6). De plus, l'existence de copies évite de se retrouver démunie en cas de rupture de stock d'un médicament donné (par exemple, en raison d'un souci de qualité pharmaceutique ou d'une interruption de la chaîne de fabrication) (7).

**Renforcement pressant du protectionnisme industriel pour retarder l'arrivée des copies.**  
Afin de conserver leur monopole permettant d'imposer des prix élevés, les firmes ont intérêt à freiner le développement des copies, notamment en renforçant le protectionnisme industriel (a).

En Europe, à l'occasion de la refonte du cadre réglementaire des médicaments en 2004, le lobbying des firmes vendant des princeps s'est notamment traduit par deux mesures de renforcement du

---

a- En plus du renforcement du protectionnisme industriel, d'autres pratiques visent à freiner le développement des copies : campagnes de dénigrement des médicaments génériques (réfs. 30,31) ; accords illégaux entre firmes commercialisant des médicaments princeps et firmes commercialisant des médicaments génériques afin de retarder la commercialisation des copies (réfs. 32) ; lobbying tous azimuts contre la transparence des données cliniques (résultats d'essais cliniques et données de pharmacovigilance), y compris en faisant un procès à l'Agence européenne du médicament afin d'empêcher que les résultats de certains essais cliniques puissent être transmis à des firmes concurrentes souhaitant développer des biosimilaires (réf. 33).

protectionnisme industriel : l'invention des "biosimilaires" (lire ci-dessous) ; et l'accroissement de la durée de la protection des données réglementaires des médicaments princeps (8,9).

"Protection des données réglementaires" signifie que, pendant un certain temps, la firme détentrice de l'AMM d'un médicament princeps a l'exclusivité de l'utilisation des données du dossier d'AMM du médicament princeps (résultats des essais cliniques, informations quant au procédé de fabrication), ce qui, de fait, interdit cette utilisation à une firme de copies, sauf accord spécifique. L'objectif est d'entraîner le fabricant de copies dans des surcoûts dissuasifs s'il ne souhaite pas attendre que les données du dossier d'AMM deviennent publiques : il devra alors refaire des essais cliniques afin d'obtenir une AMM (8,9).

En 2004, la protection des données réglementaire des médicaments est passée à 8 années dans tous les États membres, auxquelles s'ajoutent 2 années pendant lesquels les fabricants de génériques peuvent commencer à constituer leurs dossiers simplifiés sur la base des données du dossier d'AMM du médicament princeps mais sans avoir le droit de demander l'AMM pour leur copie (les producteurs de génériques n'ont le droit de demander l'AMM pour leur copie que 10 ans après l'octroi à la firme de l'AMM pour le princeps) (b).

## Commentaires généraux - "Biosimilaires" : coûteuses exigences, trop souvent injustifiées en termes de santé publique

En 2004, alors qu'une Directive européenne de 1986 avait déjà défini le concept de "spécialités essentiellement similaires" incluant « *les médicaments de haute technologie* » (10), la notion de médicament biologique "similaire" à un médicament de référence a été inventée pour désigner les copies de médicaments fabriqués par biotechniques (8). L'objectif était de différencier ces copies "biosimilaires" des "génériques", le terme "génériques" devenant réservé aux médicaments présentés comme étant de structure "simple" et obtenus notamment par synthèse chimique (8).

Un médicament biosimilaire est défini comme « (...) tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré 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 (...) » (11).

Cette définition implique que, dans le cas d'un médicament fabriqué par biotechniques, la même substance, fabriquée par un autre procédé de fabrication relevant des biotechniques, ne peut pas être considéré comme un simple générique. La firme désirant le commercialiser ne peut pas se contenter de déposer un dossier simplifié démontrant le même niveau de qualité pharmaceutique et la bioéquivalence par rapport au médicament princeps comme pour les médicaments génériques (7,12). Elle a à fournir des essais cliniques et précliniques spécifiques (c).

**Démonstration de la similarité entre médicaments biologiques : la caractérisation physicochimique et biologique et des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont souvent suffisantes.** Il existe depuis très longtemps dans le domaine pharmaceutique des modes de fabrication d'une même substance qui posent des problèmes de reproductibilité, y compris d'un lot à l'autre (par exemple, extraction à partir de produits naturels (plantes) ou fermentation (antibiotiques), ou des problèmes de présence de résidus (fabrication de certains vaccins par exemple)). Et tous les médicaments biologiques présentent des variabilités liées à leurs modalités de fabrication, même entre différents lots d'une même spécialité pharmaceutique.

---

b- Ces 10 années d'exclusivité commerciale de fait pour le médicament princeps peuvent encore être prolongées par une année supplémentaire de protection des données réglementaires qui fait office de récompense devant inciter les firmes à certains développements (développement de médicaments à usage pédiatrique, de médicaments orphelins, "switch" en automédication, nouvelle indication à valeur thérapeutique ajoutée obtenue dans les 8 ans, etc.) (réf. 9).

c- Selon le considérant 15 de la réf. 29, « Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux. »

Or, des essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité et le profil d'effets indésirables ne sont pas exigés pour chaque lot.

Grâce au développement de techniques analytiques performantes, la démonstration de la similarité entre médicaments biologiques ne nécessite souvent pas plus de devoir effectuer des essais précliniques ou cliniques que lorsqu'il s'agit de montrer la similarité de deux lots de fabrication d'un princeps. En 2013, en cas de changement de site de fabrication ou de changement dans le processus de fabrication - et ils sont fréquents -, la "comparabilité" entre deux lots d'une même spécialité est généralement évaluée à l'aide de plusieurs techniques analytiques complémentaires et adaptées (démonstration de la qualité pharmaceutique), et confirmée grâce à des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (13à15).

**Fournir des essais cliniques et précliniques spécifiques pour démontrer la "biosimilarité" : une exigence disproportionnée.** Les médicaments issus des biotechniques sont souvent des protéines, administrées sous forme injectable. Les protéines sont de structure complexe et de poids moléculaire élevé, rendant possible leur identification par l'organisme comme substance étrangère et exposant à un risque de réaction immunitaire (par exemple, production d'anticorps anti-substance administrée) (6,7). Si le biosimilaire est fabriqué selon un procédé de fabrication différent de celui du princeps, le principal argument qui est avancé par les firmes princeps et les agences pour justifier l'exigence de réaliser des essais cliniques et précliniques avant commercialisation des médicaments biosimilaires est l'éventualité d'un risque d'immunogénicité différente, le biosimilaire pouvant être plus immunogène que le princeps (**d**) (16).

Dans la très grande majorité des cas pourtant, ces légères différences en termes d'immunogénicité n'auront aucune traduction clinique : l'efficacité et le profil d'effets indésirables seront similaires. Par exemple, un éventuel lien de causalité entre le mode de fabrication des différentes épotoxines et des effets indésirables rares à type d'erythroblastopénies avait été évoqué, mais ensuite ces mêmes effets indésirables ont été rapportés avec toutes les épotoxines commercialisées (17,18). Un essai clinique complémentaire avant commercialisation des copies n'aurait rien apporté de pertinent : pour démontrer l'absence de surcroît de fréquence d'un effet indésirable rare, il faut des essais incluant un très grand nombre de patients.

Ce n'est pas en faisant et refaisant des essais cliniques faussement rassurants avant autorisation, sur des effectifs et des durées limités, que l'on peut démontrer la totale similitude entre deux médicaments contenant la même substance, ni déceler d'éventuelles différences entre ces médicaments. On aboutit toujours aux mêmes résultats : les deux médicaments ont des balances bénéfices-risques du même ordre, et on peut les utiliser aux mêmes fins, en restant attentifs à l'émergence d'un signal de pharmacovigilance, comme avec tous les médicaments (12).

Obliger les fabricants de copies de médicaments fabriquées par biotechniques à réaliser de nouveaux essais cliniques ne sert qu'à protéger les fabricants de médicaments princeps. Cela implique de plus l'inclusion, éthiquement contestable, de patients auxquels on ne proposerait aucune perspective de progrès thérapeutique, et l'investissement de ressources humaines et financières importantes pour des résultats non pertinents (12).

Au total, l'argument d'un éventuel risque d'immunogénicité accru avec les médicaments biosimilaires n'est pas sans rappeler la controverse qui a longtemps eu cours autour des médicaments génériques quant aux éventuels risques de sels ou d'esters différents d'une substance donnée (**e**).

**Un marché européen des biosimilaires encore peu développé.** En Europe, entre 2006 et début octobre 2013, 5 substances, toutes des protéines, correspondant à 15 spécialités ayant le statut de

---

**d-** Des différences dans le processus de fabrication peuvent effectivement être à l'origine de différences en termes d'immunogénicité, par exemple une glycosylation (ajout de glucides sur la séquence d'acides aminés qui constitue la protéine) plus importante risque d'être plus immunogène. Cependant, ces différences de glycosylation ou autres modifications post-traductionnelles sont aussi observées d'un lot à l'autre d'une même spécialité, y compris dans le cadre de la fabrication des médicaments princeps. Il est possible aussi qu'une copie soit moins immunogène que l'original (réf. 17).

**e-** Depuis, il a été précisé dans la définition d'un médicament générique : « (...) Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. » (réf. 29, article 10).

médicament biosimilaire ont été autorisées : l'*époétine alfa* et l'*époétine zéta*, un facteur de croissance hématopoïétique (5 spécialités) ; le *filgrastim*, un facteur de croissance granulocytaire (7 spécialités) ; la *somatropine*, une hormone de croissance (1 spécialité) ; l'*infliximab*, un anticorps monoclonal qui a été autorisé en juillet 2013 dans ses différentes indications par extrapolation de la démonstration de similarité dans la polyarthrite rhumatoïde (2 spécialités) (19,20). Une copie dite "jumelle" d'*interféron bêta-1b a* aussi été commercialisée en 2009, mais sans le statut de biosimilaire, s'agissant d'une copie produite selon les mêmes modalités de fabrication (la firme princeps a cédé toutes les données de l'AMM à la firme commercialisant la copie, comme cela devrait être systématiquement le cas) (21). Une AMM a été refusée pour un biosimilaire de l'*interféron alfa-2a* dans l'hépatite C chronique en 2006 (12).

Les rapports d'évaluation de l'Agence européenne du médicament (EMA) disponibles ne précisent pas exactement en quoi les modalités de fabrication des spécialités biosimilaires et des spécialités princeps diffèrent ; ils ne justifient pas non plus des obligations d'évaluation clinique imposées avant autorisation (12,22). De la même manière, en l'absence de donnée chiffrée et de détail sur les critères d'évaluation, on ne sait pas précisément ce qui avait conduit le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (CHMP) à émettre en juin 2006 un avis négatif sur une demande d'AMM pour une spécialité à base d'*interféron alfa-2a* (12).

Cependant, avec l'expiration de la protection des données concernant plusieurs anticorps monoclonaux et analogues de l'insuline humaine d'action prolongée, les demandes d'AMM avec le statut de biosimilaire devraient augmenter ces prochaines années (6,7).

**États membres : des freins organisationnels au développement de l'utilisation des biosimilaires.** En 2012, en France, le chiffre d'affaire des médicaments biosimilaires s'élevait à environ 60 millions d'euros, soit moins de 15 % du chiffre d'affaires des trois classes de médicaments concernées (f) (6,7). Au Royaume-Uni, le recours aux médicaments génériques est très large, mais les biosimilaires ne sont pourtant pas beaucoup utilisés non plus (g) (22).

Selon le principe de subsidiarité, la situation au regard du libellé de la prescription et du droit de substitution relève de la responsabilité des États membres (h). En France, la prescription en DCI sera obligatoire pour tous les médicaments, y compris pour les biosimilaires, à l'horizon 2015 (6). Cependant, l'Agence française des produits de santé (ANSM) « recommande de traiter dans la mesure du possible un patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée au patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant » (7). Une grande majorité d'États membres de l'Union européenne ont refusé d'autoriser officiellement la substitution par les pharmaciens (6). L'Agence britannique (MHRA) a même recommandé une prescription des biosimilaires en nom de marque « pour éviter une substitution automatique lors de la dispensation » (22).

Ces "précautions" semblent scientifiquement injustifiées puisque la même variabilité peut être observée entre deux lots d'une même spécialité qu'entre un lot d'un princeps et de son biosimilaire. Trois États membres, l'Allemagne (pour les "auto-biosimilaires") (23), le Danemark et la Bulgarie, ont d'ailleurs autorisé la substitution de médicaments issus des biotechniques par leur biosimilaire (6,23).

L'argument de la traçabilité ne tient pas non plus : il suffit d'enregistrer les notifications de pharmacovigilance en précisant la DCI, le nom de marque et le numéro de lot de la spécialité, et le nom du fabricant pour être en mesure de détecter un problème lié notamment à un changement malencontreux dans un processus de fabrication (24).

f- En France, en 2012, les biosimilaires représentent environ 10 % du marché des hormones de croissance, environ 5 % du marché des époétines, et environ 25 % du marché des facteurs de croissance (réf. 6).

g- Au Royaume-Uni, dans les années 2010, les biosimilaires de l'hormone de croissance représentait moins d'1 % d'un marché déjà saturé par 6 autres spécialités d'hormone de croissance ; les biosimilaires des époétines ne représentait qu'environ 1 % du marché (en augmentation depuis qu'il a été démontré que toutes les époétines ont une balance bénéfices-risques similaire), et les biosimilaires du filgrastim représentaient environ 20 % du marché du filgrastim (réf. 22).

h- Dans le cadre de l'application de la Directive relative aux soins transfrontaliers adoptée en 2011 (Directive 2011/24/EU), la Commission européenne est chargée d'élaborer des propositions devant permettre la reconnaissance des prescriptions entre les États membres, notamment grâce à l'utilisation de la DCI (réf. 34).

**Aux États-Unis d'Amérique, "biosimilaire" n'est pas non plus encore synonyme d'"interchangeable".** L'Union européenne a légiféré dès 2003 sur les copies de médicaments issus des biotechniques, créant le concept de "biosimilaire". Avec la loi sur l'accès aux soins et la protection des patients (The Patient Protection and Affordable Care Act) de 2010, les États-Unis d'Amérique ont "rattrapé leur retard" en créant eux aussi une AMM simplifiée pour les médicaments biosimilaires (abbreviated approval pathway under section 351(k)). De plus, l'Agence étatsunienne (FDA) a le droit de se prononcer sur l'interchangeabilité d'un médicament princeps (dit médicament de référence) par son biosimilaire. Cependant, en pratique, les guidelines développés par la FDA ne prévoient pas actuellement une interchangeabilité automatique (25).

**Un statut peu attractif, avec des conséquences lourdes en termes de pérennité des systèmes de santé.** En 2013, il est estimé que la mise sur le marché d'un médicament "biosimilaire" prend 6 années (22). Une pratique témoigne du manque d'attractivité du statut de biosimilaire pour les firmes au moment de commercialiser des copies de médicaments issus de biotechniques. Puisque le statut de "biosimilaire" impose des essais précliniques voire cliniques, quitte à devoir réaliser ces essais, les firmes ont plutôt intérêt à positionner leurs copies comme des "nouvelles substances" afin de disposer d'au moins 8 années de protection des données réglementaires, tout en s'épargnant les campagnes de dénigrement que des firmes princeps pourraient vouloir organiser comme cela a été le cas avec les génériques. La première étape de ce positionnement consiste souvent à tenter d'obtenir une dénomination commune internationale (DCI) différente de celle du médicament princeps (les firmes arguent par exemple d'un profil de glycosylation différent) (15,17) (i).

En pratique, en France, les biosimilaires ne sont actuellement vendus qu'environ 20 à 30 % moins cher que les originaux (6). De plus, dans la plupart des États membres, l'absence de droit substitution par les pharmaciens (alias "interchangeabilité automatique") restreint l'utilisation des biosimilaires, ne permettant pas de contribuer autant que possible à la pérennité des systèmes de santé (j).

**L'approche "biosimilaire" selon l'EMA : une évolution pragmatique mais encore timide.** Dans sa proposition de guideline de mai 2013, l'EMA insiste sur l'importance de l'étape de caractérisation physicochimique et biologique (1, ligne 83). L'EMA propose notamment d'appliquer les mêmes exigences aux firmes fabriquant un médicament original et aux firmes fabriquant des biosimilaires en basant l'"exercice de comparabilité" sur les modalités d'évaluation utilisées en routine par les firmes fabriquant les principes en cas de changements dans le processus de fabrication (guideline ICH Q5E).

Parmi les nouveautés bienvenues de sa proposition de guideline, l'EMA propose que le médicament de référence choisi puisse être un médicament non encore autorisé en Europe à condition qu'il ait été autorisé dans un autre pays participant à l'International Conference on Harmonisation (ICH)(1, ligne 132, partie "3.2. Choice of Reference Product").

L'EMA précise aussi que les différences qui peuvent représenter un avantage en termes de réduction de survenue d'effets indésirables (par exemple, un niveau d'impuretés ou d'immunogénicité moindre du biosimilaire comparativement au principe) « doivent être expliquées mais ne devraient pas empêcher la reconnaissance de la biosimilarité » (1, ligne 154, partie "3.3. Principles of establishing biosimilarity"). Il conviendra aussi que l'EMA rapporte ces explications dans le rapport d'évaluation qu'elle produit en appui de sa recommandation d'octroi ou de refus d'AMM.

---

i- Un exemple récent illustratif de cette tendance est celui du lipegfilgrastim, un me-too du pegfilgrastim, qui a été autorisé comme "nouvelle substance" sur la base d'un dossier d'AMM complet en juillet 2013, et non avec le statut de biosimilaire. Comme le pegfilgrastim, le lipegfilgrastim est une forme pégylée de filgrastim. La seule différence entre ces deux protéines est la nature et la position de la liaison de la chaîne de polyéthylène glycol (PEG) sur le filgrastim, le rôle de cette chaîne de polyéthylène glycol étant de diminuer l'élimination rénale pour permettre des administrations moins fréquentes qu'avec la forme non pégylée. Les deux spécialités sont présentées en solution dosée à 6 mg, sont autorisées dans la même indication (réduction de la durée de la neutropénie), et leurs balances bénéfices-risques apparaissent comme similaires (réfs. 35,36).

j- Étant donné les prix exorbitants de certains médicaments issus des biotechniques, en 2012 en France, les prescriptions de biosimilaires ont quand même déjà permis une économie de 12 millions d'euros (réf. 6).

Enfin, l'EMA précise que des essais cliniques ne sont pas nécessaires dans tous les cas, en particulier dans le cas de médicaments issus de biotechniques de structures relativement simples, pour lesquels la caractérisation physicochimique et biologique et les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent de prévoir une efficacité et un profil d'effets indésirables similaires entre le biosimilaire et le médicament de référence (1, lignes 167 à 172, partie "3.3. Principles of establishing biosimilarity").

C'est dans un autre guideline relatif au développement des biosimilaires que l'EMA a développé le principe de l'extrapolation de la démonstration de la similarité dans une indication à d'autres indications, à condition que le mécanisme d'action soit le même (par exemple, dans le cas d'un anticorps monoclonal : mêmes sites actifs impliqués pour le médicament et mêmes récepteurs impliqués pour les cellules cibles) et que la balance bénéfices-risques soit similaire pour les différentes indications (14).

## Propositions concrètes en faveur du développement de médicaments biosimilaires utiles

L'EMA a déjà un rôle central dans le développement des biosimilaires : ils ne peuvent être autorisés que selon une procédure centralisée (6,7).

Nous proposons aussi à l'EMA de recourir à d'autres moyens visant à permettre le développement de médicaments biosimilaires utiles pour les soins. Nos quelques propositions de modifications de rédaction de la proposition de guideline de l'EMA sont présentées en annexe 1.

**Défendre l'intégrité des dénominations communes internationales (DCI).** Depuis presque 60 ans, l'Organisation Mondiale de la Santé attribue des dénominations communes internationales (DCI) aux médicaments dans le cadre de sa fonction normative internationale, permettant de former un langage cohérent. Les DCI donnent du sens au nom des médicaments au moyen de segments-clés informatifs commun à toutes les DCI des substances d'un même groupe (k) (26).

Les DCI constituent un repère indispensable pour l'organisation des systèmes de santé nationaux. C'est grâce à la DCI qu'il est possible de repérer les médicaments qui contiennent une même substance : la DCI est ainsi la pierre angulaire des répertoires nationaux permettant de référencer les médicaments de référence et leurs copies (27).

Les firmes pharmaceutiques ne s'y trompent pas : afin d'éviter que leur nouveau médicament ne soit considéré comme une copie d'un médicament déjà autorisé ou ne puisse être trop facilement copié, elles demandent l'attribution d'une DCI spécifique, arguant de différences mineures (par exemple une légère variante structurelle telle qu'un profil de glycosylation différent) sans apporter la preuve d'une différence en termes d'efficacité ou de profil d'effets indésirables (15).

En l'absence de démonstration d'une différence en termes d'efficacité ou de profil d'effets indésirables, il n'est pas justifié d'attribuer à un biosimilaire une DCI différente de celle du princeps. Au minimum, la première partie du nom, le nom de la substance, doit être la même. Le rôle des DCI n'est pas de permettre de reconnaître le mode de fabrication des médicaments fabriqués par biotechniques.

Afin d'éviter une perte de cohérence et une fragmentation du langage intelligible qu'est la DCI, nous appelons l'EMA, et notamment son groupe de travail chargé de l'évaluation des noms des médicaments (Name Review Group, NRG), à systématiquement consulter le programme des DCI de l'OMS dans le cadre de l'autorisation de noms pour des médicaments biosimilaires (28).

**Faciliter l'autorisation des médicaments biosimilaires en adoptant une politique responsable d'accès aux données.** Tirant parti de l'expérience acquise ces dernières années, l'évolution des guidelines de l'EMA sur les biosimilaires témoigne d'une approche de plus en plus rationnelle, basée notamment sur l'identification d'éventuels risques avant d'exiger la conduite d'essais cliniques coûteux et faussement rassurants, retardant l'arrivée sur le marché des copies.

---

k- Selon les cas, les segments-clés indiquent le mécanisme d'action, l'origine, la parenté chimique ou biochimique, ou le groupe thérapeutique. Le programme des DCI de l'OMS applique les mêmes principes quelle que soit la nature des substances pharmaceutiques, et qu'elles soient produites par synthèse chimique ou par biotechniques (réf. 26).

Nous attirons aussi l'attention de l'EMA sur la nécessité d'appliquer les mêmes exigences aux firmes fabriquant des princeps issus de biotechniques et aux firmes fabriquant des biosimilaires.

De plus, une fois la période de protection des données réglementaires expirée, l'EMA est bien placée pour faciliter l'accès des fabricants de copies aux données du dossier d'AMM du médicament princeps, y compris concernant le procédé de fabrication (module 3 (quality) du "Common Technical Document") puisqu'elle archive les dossiers de demande d'AMM étudiés par ses services. Une telle politique d'accès aux données du dossier d'AMM une fois la période de protection des données réglementaires expirée est particulièrement pertinente en termes de santé publique : elle est susceptible de réduire d'éventuelles variabilités entre princeps et génériques en permettant que les biosimilaires soient fabriqués selon le même procédé de fabrication que les princeps.

**Créer un répertoire centralisé de groupes de médicaments biosimilaires.** En application du principe de subsidiarité, ce sont les États membres qui décident d'autoriser ou non la substitution (alias interchangeabilité entre un princeps et un biosimilaire ou entre deux copies d'un même princeps). Cependant, les autorités sanitaires des États membres, les professionnels de santé et les patients européens doivent pouvoir bénéficier de l'expertise de l'EMA et de son groupe de travail dédié (Biosimilar Medicinal Products Working Party) sur ces questions. De plus, il relève du rôle de coordination de l'EMA de mettre à disposition des États membres des outils centralisés leur évitant d'avoir chacun à refaire le travail.

Nous demandons à l'EMA de mettre en place un répertoire indicatif centralisé de groupes de médicaments biosimilaires qui permettrait, en entrant par DCI, de disposer des noms des spécialités autorisées (médicament de référence, copies avec le statut de biosimilaire), en précisant éventuellement leurs différences en termes d'excipients à effet notoire ou d'indications.

**Surveillance des médicaments biosimilaires : développer une pharmacovigilance active.** Depuis la Directive adoptée en 2004, les États membres ont l'obligation d'assurer la traçabilité des médicaments issus de biotechniques (29, article 102(e)). Depuis la nouvelle Directive sur la pharmacovigilance, 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 notice et résumé des caractéristiques du produit (29). Une surveillance accrue des effets indésirables des médicaments (princeps et copies), après leur mise sur le marché, est tout à fait justifiée pour mieux connaître ces effets et ainsi permettre des prises de décisions réactives permettant de mieux protéger les patients.

Une pharmacovigilance prospective (par exemple, études épidémiologiques à mettre en place) et non attentiste aiderait notamment à savoir s'il y a lieu de distinguer des catégories de copies susceptibles de nécessiter une évaluation particulière, du simple fait de leur mode de fabrication.

## Conclusion

Plus de transparence dans les documents de l'EMA relatifs aux biosimilaires, notamment les rapports d'évaluation des dossiers d'AMM ou de variations (assessment reports), sera nécessaire pour convaincre le public des différences justifiant la mise en œuvre d'essais cliniques pour comparer ce qui d'emblée ressemble très fort à des copies.

En pratique, pour les soignants et les patients, après avoir décidé d'utiliser une substance médicamenteuse donnée, les critères de choix entre l'original et les copies sont surtout la praticité et le coût. La sécurité des patients sera d'autant mieux assurée que le professionnel de santé se concentrera sur la situation clinique de chaque patient (par exemple, en diminuant les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique) plutôt qu'en perdant son temps à retenir divers noms commerciaux et les subtiles différences dans leurs indications, non fondées scientifiquement mais visant à favoriser l'utilisation du princeps par rapport aux copies.

## Références :

- 1- European Medicines Agency "Draft guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1)" 22 May 2013: 6 pages. (Responses to be sent to [bmwpsecretariat@ema.europa.eu](mailto:bmwpsecretariat@ema.europa.eu) before the 31 October 2013.)
- 2- Prescrire Rédaction "Des prix trop élevés" \_1er décembre 2004. Site [www.prescrire.org/aLaUne/dossierPrixMedicamentsSupplP1.php](http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierPrixMedicamentsSupplP1.php) consulté le 17 octobre 2013.
- 3- "Scrip 100: Buzzing biotechs outrace sluggish pharma" SCRIPintelligence.com 30 septembre 2013 consulté le 17 octobre 2013.
- 4- Prescrire Rédaction "La biotechnologie ne coûte pas cher" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (256. Suppl. Prix des médicaments) : 884.
- 5- Experts in Chronic Myeloid Leukemia "The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs" *Blood* 2013; **121**(22) : 4439-4442.
- 6- Mutualité française "Rapport 2012 sur les médicaments génériques avec 10 propositions pour restaurer la confiance" Les études de la Mutualité Française ; Décembre 2012. Site internet : [www.mutualite.fr](http://www.mutualite.fr) consulté le 17 octobre 2013 : 167 pages.
- 7- ANSM "Les médicaments biosimilaires - État des lieux" Rapport ; septembre 2013. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) consulté le 17 octobre 2013 : 21 pages.
- 8- Prescrire Rédaction "L'invention du "biogénérique" : une autre arme au service du protectionnisme industriel" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (244) : 742.
- 9- Prescrire Rédaction "Protectionnisme industriel : la victoire des firmes" Site [www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSyntheseProtect.php](http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSyntheseProtect.php) consulté le 18 octobre 2013.
- 10- "Directive du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la Directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques" *Journal officiel des Communautés européennes* : L 15/36 – L15/37.
- 11- "Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament" [transposition en droit français de la Directive 2004/27/CE sur le médicament] *Journal officiel de la République française* du 27 février 2007. Site [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr) consulté le 18 octobre 2013 : 83 pages.
- 12- Prescrire Rédaction "Copies et biosimilaires : le flou organisé" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 427.
- 13- European Medicines Agency "Draft guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)" 24 mai 2012: 8 pages.
- 14- European Medicines Agency "Draft guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues" 3 juin 2013: 13 pages.
- 15- European Generic Medicines Association (EGA) "EGA position paper on naming of biopharmaceuticals: a contribution to WHO "Review of International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances" 31 octobre 2006. Site [www.who.int](http://www.who.int) consulté le 18 octobre 2013 : 5 pages.
- 16- Prugnaud JL et Trouvin JH "Les biosimilaires" Springer-Verlag France, Paris, 2011 : 118 pages.
- 17- Prescrire Rédaction "D'alfa à zéta, toutes les époétines se valent" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 105.
- 18- Prescrire Rédaction "Époétines : quoi de neuf ? Surtout des effets indésirables" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (285) : 501-502.
- 19- European Medicines Agency "European public assessment reports – Document search : Biosimilars" Site [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013 : 3 pages.
- 20- "Biosimilar Remicade in Europe : Implications" *SRIPintelligence* 12 July 2013 (No 3657) : 1;3.
- 21- Prescrire Rédaction "Extavia" : copie dite "jumelle" de Bétaferon®" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 504.
- 22- Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) Rédaction "What are biosimilars and are they important?" *DTB* 2013 ; **51** : 57-60.
- 23- European Commission "What you need to know about Biosimilar Medicinal Products" Consensus Information Paper 2013. Site [ec.europa.eu](http://ec.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013 : 43 pages.
- 24- "Règlement d'exécution (UE) n°520/2012 de la Commission du 12 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le Règlement (CE) n°726/2004 et par la Directive 2001/83/CE" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 20 juin 2012 : 5-25
- 25- Generics and Biosimilars Initiatives (GABI) "Interchangeability not covered in FDA draft biosimilar guidance" 17/02/2012. Site [gabionline.net](http://gabionline.net) consulté le 11 octobre 2013 : 1 page.
- 26- Prescrire Rédaction "La fabrique des DCI. Deuxième partie - Comprendre les segments-clés pour donner du sens au nom des médicaments" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350) : 940-946.
- 27- ANSM "Répertoire des médicaments génériques" Site [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) consulté le 18 octobre 2013.
- 28- Prescrire Rédaction "Confusion entre noms commerciaux : l'EMA se soucie plus de la défense des marques que de la sécurité des patients" Réponse Prescrire à la consultation de l'EMA sur les noms commerciaux de médicaments ; Août 2013 : 6 pages.
- 29- "Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain – 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" Site [eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013 : 172 pages.
- 30- Prescrire Rédaction "Dénigrer les génériques : efficace... et condamné" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (360) : 773.
- 31- Prescrire Rédaction "Génériques : raison garder" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (361) : 854-861.
- 32- Prescrire Rédaction "De nombreuses pratiques anticoncurrentielles des firmes pharmaceutiques en Europe" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (307) : 385-388.
- 33- AIM, HAI Europe, ISDB, MiEF "EMA's 2013 policy on access to clinical-trial data: Transparency in the public health interest" Joint submission of comments on Policy 0070 on publication and access to clinical-trial data (September 2013). Site [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org) consulté le 18 octobre 2013 : 15 pages.
- 34- European Commission "Public consultation on measures for improving the recognition of prescriptions issued in another Member State" Site [ec.europa.eu](http://ec.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013.
- 35- "pegfilgrastim (Neulasta®): EPAR - Product Information" Site [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013 : 42 pages.
- 36- "Lipegfilgrastim (Lonquex®): EPAR - Product Information" Site [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) consulté le 18 octobre 2013 : 33 pages.

**Annexe : commentaires spécifiques à la proposition de guideline de l'EMA**

Line number(s) of the relevant text	Stakeholder number	Comment and rationale; proposed changes
1.2. Scope Line 59		<p><i>"The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine"</i></p> <p><b>Comment:</b>  We understand that this statement refers to the subsidiarity principle whereby Member States are responsible for the organisation of their health systems.  However, health authorities in Member States as well as health professionals and the public rely on the EMA and on the expertise of its Biosimilar Medicinal Products Working Party.  Moreover, the EMA should fulfil its coordination role by setting up a non-prescriptive list of groups of biosimilar medicinal products (in which differences in excipients known to have a recognised action or effect and in their indications compared with the reference medicine could be highlighted ) (see for example the French "Répertoire des groupes génériques" at <a href="http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques">http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques</a>)</p> <p><b>Proposed change (if any):</b>  Add the text in bold:  <i>"The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine.</i>  <b>However, the Agency shall publish detailed information in the assessment reports to substantiate the need to conduct comparative preclinical and clinical tests and the results of these tests so that health authorities in Member States as well as health professionals and the public can make informed choices. Moreover, the Agency shall set up a non-prescriptive list of groups of biosimilar medicinal products".</b></p>
3.1. Application of the "biosimilar approach" Line 77-78		<p><b>Comment:</b>  In the context of biosimilars, preclinical and clinical tests rarely provide any added value.</p> <p><b>Proposed change (if any):</b>  A biosimilar demonstrates similarity to the reference medicinal product <del>in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy</del> based on a comprehensive comparability exercise.</p>
3.1. Application of the "biosimilar approach" Line 86		<p><b>Comment:</b>  The statement "<i>The standard generic approach (...) is in principle not appropriate to biological/biotechnology derived products due to their complexity</i>" is too strong.</p>

Line number(s) of the relevant text	Stakeholder number	Comment and rationale; proposed changes
		<p>Article 10(4) of Directive 2001/83/EC consolidated states “Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, (...)" implying that there are cases in which a biological medicinal product which is similar to a reference biological product meets the conditions in the definition of generic medicinal products.</p> <p><b>Proposed change (if any):</b>      “The standard generic approach (...) is <del>in principle</del> <i>in some cases</i> not appropriate to biological/biotechnology derived products due to their complexity”</p>



**MiEF.** Le Collectif Europe et Médicament (*Medicines in Europe Forum*, MiEF), créé en mars 2002, est fort de plus de 60 organisations membres, réparties dans 12 pays de l'Union européenne. Le Collectif Europe et Médicaments est composé des quatre grandes familles des acteurs de la santé : associations de malades, organisations familiales et de consommateurs, organismes d'assurance maladie et organisations de professionnels de santé. Ce regroupement est un fait exceptionnel dans l'histoire de l'Union européenne.

Contact : [pierrechirac@aol.com](mailto:pierrechirac@aol.com).



**ISDB.** L'International Society of Drug Bulletins (ISDB), fondée en 1986, est un réseau mondial de bulletins et de revues de thérapeutiques qui sont financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. L'ISDB rassemble actuellement 80 membres dans plus de 40 pays différents. Plus de renseignements sur : [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org). Contact : [press@isdbweb.org](mailto:press@isdbweb.org).