



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Commission
européenne

Les médicaments biosimilaires dans l'UE

Guide d'information destiné
aux professionnels de la santé

Élaboré conjointement par l'Agence européenne du médicament
et la Commission européenne



Table des matières

Avant-propos	2
Synthèse	3
Médicaments biologiques: vue d'ensemble	5
Caractéristiques principales des médicaments biologiques	5
Médicaments biosimilaires: définition et caractéristiques	8
Pourquoi les médicaments biosimilaires ne sont pas considérés comme des médicaments génériques	10
Développement et approbation des médicaments biosimilaires dans l'UE	12
Un cadre réglementaire solide pour les médicaments biosimilaires	12
Processus d'approbation des médicaments biosimilaires dans l'UE	12
Données requises pour l'approbation: un ensemble de données scientifiques sur mesure	12
Immunogénicité	20
Extrapolation	22
Sécurité des médicaments biosimilaires	24
Considérations générales sur la sécurité des médicaments biosimilaires	24
Contrôle de la sécurité pour tous les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires	24
Traçabilité: l'importance d'identifier les médicaments biologiques par leur nom commercial et leur numéro de lot	25
Comment les professionnels de la santé peuvent améliorer la pharmacovigilance pour les médicaments biologiques	26
Données incluses dans les informations de prescription et les rapports d'évaluation de l'AEM pour les biosimilaires	27
Données de prescription: résumé des caractéristiques du produit (RCP)	27
Informations sur la biosimilarité: publiées dans le rapport d'évaluation	27
Conséquences de la disponibilité des médicaments biosimilaires	28
Interchangeabilité, permutation et substitution: responsabilités de l'AEM et des États membres	29
Définitions	29
Responsabilités de l'AEM et des États membres	29
Communication avec les patients sur les médicaments biosimilaires	30
Contribution de l'UE à la réglementation des médicaments biosimilaires dans le monde	31
Références	32
Abréviations	33
Glossaire	34



Avant-propos

*par le professeur Guido Rasi,
directeur exécutif de l'EMA*

Les médicaments biologiques, souvent fabriqués au moyen de technologies de pointe, ont transformé les perspectives des patients atteints de nombreuses affections chroniques et souvent handicapantes. Un nombre croissant de médicaments biologiques sont des médicaments «biosimilaires», c'est-à-dire qu'ils présentent une forte similarité, dans tous leurs principaux aspects, avec un médicament biologique déjà approuvé.

L'Union européenne (UE) a joué un rôle pionnier dans la réglementation des médicaments biosimilaires en mettant en place un cadre solide pour leur approbation et en influençant le développement des médicaments biosimilaires dans le monde. Depuis l'approbation par l'UE du premier médicament biosimilaire en 2006, les professionnels de la santé ont pu approfondir leur expérience concernant leur utilisation. Aujourd'hui, les médicaments biosimilaires font partie intégrante de l'offre de traitements biologiques efficaces dans l'UE tout en présentant des garanties adéquates concernant la sécurité des patients.

Les professionnels de la santé étant en première ligne pour le traitement des patients, il est capital qu'ils aient accès à des informations fiables sur ces médicaments: sur ce qu'ils sont et sur les principes scientifiques qui régissent leur développement clinique, leur approbation et le contrôle de leur sécurité. Le présent guide a donc comme objectif essentiel de fournir aux professionnels de la santé des informations de référence sur les aspects tant scientifiques que réglementaires qui sous-tendent l'utilisation des médicaments biosimilaires.



Contributeurs

Le présent guide a été élaboré par l'Agence européenne du médicament en collaboration avec la Commission européenne et des experts scientifiques des États membres de l'Union.

Tout au long de la préparation de ce document, les organisations de professionnels des soins de santé de l'UE ont été interrogées quant à leurs besoins en matière d'information, et leur avis a été sollicité.

Synthèse

- ▶ Depuis qu'elle a approuvé le premier médicament biosimilaire en 2006, l'Union européenne (UE) a ouvert la voie à la réglementation des médicaments biosimilaires. Au cours des dix dernières années, l'UE a approuvé le plus grand nombre de médicaments biosimilaires dans le monde, accumulant une expérience considérable en ce qui concerne leur utilisation et leur sécurité.
- ▶ Les données obtenues **au cours de dix années d'expérience clinique** montrent que les médicaments biosimilaires approuvés par l'Agence européenne du médicament (AEM) peuvent être utilisés, pour toutes les indications approuvées, de manière aussi sûre et efficace que les autres **médicaments biologiques**.
- ▶ Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui présente une forte ressemblance avec un autre médicament biologique déjà approuvé dans l'UE (que l'on appelle le «médicament de référence»).
- ▶ Étant donné que les médicaments biosimilaires sont fabriqués dans des organismes vivants, il peut exister quelques petites différences par rapport au médicament de référence. Celles-ci ne sont pas significatives sur le plan clinique, c'est-à-dire qu'il ne devrait y avoir **aucune différence au niveau de la sécurité et de l'efficacité**. Une variabilité naturelle est inhérente à tous les médicaments biologiques et des contrôles stricts sont toujours en place pour veiller à ce que celle-ci n'influence pas le mode d'action du médicament ou sa sécurité.
- ▶ Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les **mêmes normes de qualité, de sécurité et d'efficacité pharmaceutiques** que celles qui s'appliquent à tous les médicaments biologiques approuvés dans l'UE.
- ▶ L'objectif du développement des médicaments biosimilaires est de démontrer la biosimilarité, c'est-à-dire une forte **similarité du point de vue** de la structure, de l'activité biologique et du profil d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité.
- ▶ Une fois la biosimilarité démontrée, le médicament biosimilaire peut tirer parti de l'expérience acquise en matière de sécurité et d'efficacité avec le médicament de référence, ce qui évite de répéter inutilement des essais cliniques déjà réalisés avec le médicament de référence.
- ▶ La démonstration de la biosimilarité repose sur des études exhaustives de comparabilité avec le médicament de référence.
- ▶ Si un médicament biosimilaire ressemble fortement à un médicament de référence et qu'il présente une sécurité et une efficacité comparables pour une indication thérapeutique donnée, les données de sécurité et d'efficacité peuvent être extrapolées à d'autres indications déjà approuvées pour le médicament de référence. L'**extrapolation** doit être **étayée par tous les éléments de preuves scientifiques** tirés des études de comparabilité (qualité, cliniques et non cliniques).
- ▶ L'extrapolation n'est pas un concept nouveau mais un principe scientifique bien établi utilisé régulièrement lorsque d'importants changements sont introduits dans le procédé de fabrication de médicaments biologiques pour lesquels plusieurs indications sont approuvées (par ex. pour introduire une nouvelle formulation). Dans la plupart de ces cas, les essais cliniques ne sont pas répétés pour toutes les indications et les modifications sont approuvées sur la base des études de qualité et de comparabilité in vitro.
- ▶ Toutes les indications des médicaments biologiques (y compris des médicaments biosimilaires) ont été approuvées sur la base d'éléments de preuves scientifiques solides.

- ▶ Comme pour tout autre médicament, la sécurité des médicaments biosimilaires est surveillée par des activités de pharmacovigilance. Il n'existe pas d'exigence particulière en matière de sécurité applicable uniquement aux médicaments biosimilaires du fait de leur mode de développement différent.
- ▶ Au cours des dix dernières années, le système de surveillance de l'UE pour les questions de sécurité **n'a relevé aucune différence notable concernant la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables** entre les médicaments biosimilaires et les médicaments de référence.
- ▶ La concurrence des médicaments biosimilaires peut offrir des avantages aux systèmes de soins de santé de l'UE puisqu'elle devrait améliorer l'accès des patients à des médicaments biologiques sûrs et efficaces, de qualité avérée.
- ▶ L'AEM ne réglemente pas l'**interchangeabilité** du médicament de référence et de son biosimilaire, ou le **remplacement** et la **substitution** de l'un par l'autre. Ces questions relèvent de la compétence des États membres de l'UE.



Médicaments biologiques: vue d'ensemble

Les médicaments biologiques contiennent des substances actives provenant d'une source biologique telle que des cellules ou des organismes vivants. Les médicaments biologiques sont bien établis dans la pratique clinique et sont, dans de nombreux cas, indispensables au traitement d'affections graves et chroniques telles que le diabète, les maladies auto-immunes et les cancers.

Caractéristiques principales des médicaments biologiques

La plupart des médicaments biologiques utilisés dans la médecine actuelle contiennent des substances actives composées de protéines. Celles-ci peuvent varier du point de vue de leur taille et de leur complexité structurelle, allant de protéines simples telles que l'insuline ou les hormones de croissance à des protéines plus complexes telles que les facteurs de coagulation ou les anticorps monoclonaux (illustration 1).

Bioproduction strictement réglementée

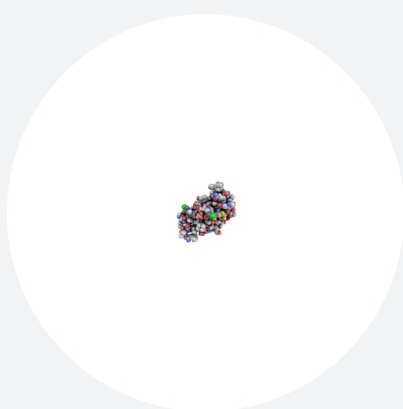
La fabrication des médicaments biologiques est généralement plus complexe que celle des molécules dérivées de la chimie. La plupart des médicaments biologiques sont fabriqués selon des

procédés biotechnologiques, impliquant souvent l'utilisation de systèmes cellulaires sophistiqués et de la technologie de l'ADN recombinant. La législation de l'UE impose des exigences strictes pour la fabrication de tous les médicaments:

- ▶ les fabricants de l'UE doivent être en possession d'une autorisation de fabrication et ont l'obligation légale de respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les normes réglementaires mise en place pour obtenir un médicament de qualité;
- ▶ les autorités réglementaires nationales de l'UE effectuent régulièrement des inspections sur les sites de fabrication pour s'assurer du respect des exigences en matière de BPF;
- ▶ si certaines étapes de fabrication se déroulent en dehors de l'UE, les fabricants, importateurs et distributeurs en gros hors UE ont l'obligation de respecter les mêmes exigences strictes et font également l'objet de contrôles réguliers.

Pour les médicaments biologiques, certaines exigences en matière de BPF ont été adaptées pour prendre en considération la nature spécifique de ces médicaments (par exemple utilisation de techniques aseptiques adéquates, réfrigération et autres conditions de stockage, stabilité, transport, etc.).

Illustration 1. Exemples de types de protéines dans les médicaments biologiques



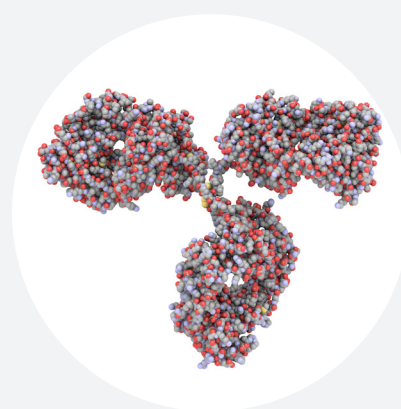
Insuline

5 808 daltons



Hormone de croissance

22 000 daltons



Anticorps monoclonal

150 000 daltons

Grande structure moléculaire

Par rapport aux substances chimiques de petite taille, les médicaments biologiques se composent de grandes structures moléculaires, souvent complexes. Des méthodes d'analyse sophistiquées (par ex. cartographie des peptides, spectrométrie de masse et tests sur les cellules) sont utilisées pour étudier leurs propriétés physicochimiques et fonctionnelles, telles que la structure moléculaire, les modifications des protéines et l'activité biologique.

Degré de variabilité inhérent

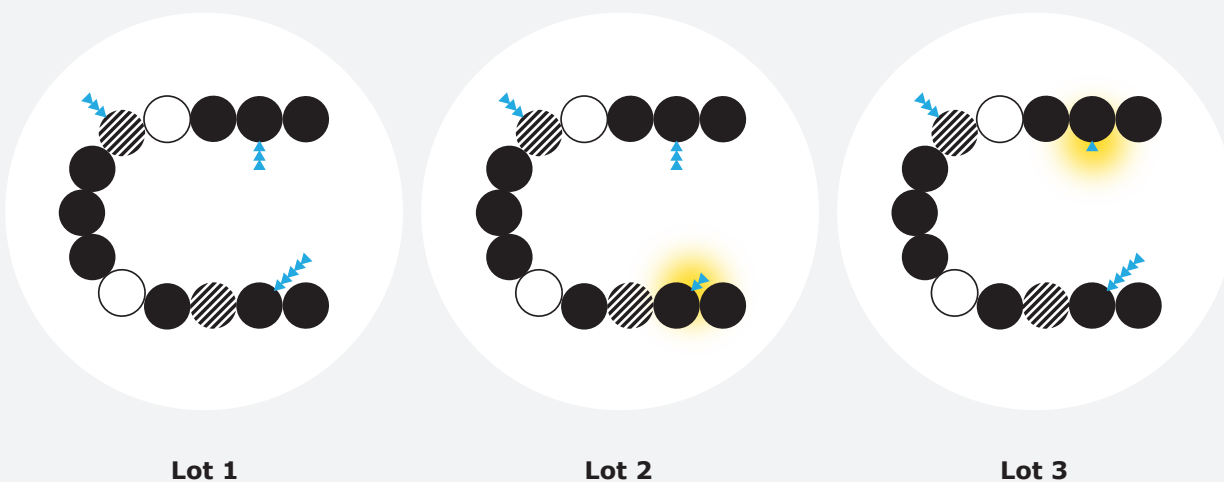
Les médicaments biologiques sont fabriqués par des organismes vivants, qui présentent naturellement des variations. Par conséquent, la substance active du médicament biologique final peut présenter un faible degré de variabilité intrinsèque («microhétérogénéité»). Cette faible variabilité doit se situer dans la fourchette acceptable pour assurer une sécurité et une efficacité constantes. Afin

d'atteindre cet objectif, le procédé de fabrication est ajusté pour garantir que la substance active respecte les spécifications souhaitées.

Ce faible degré de variabilité peut être observé au sein d'un même lot ou entre divers lots du même médicament biologique (illustration 2), en particulier en cas de modification des procédés de fabrication au cours de la vie commerciale du médicament (par ex. augmentation de l'échelle de production). Des contrôles stricts sont toujours appliqués pour veiller à l'homogénéité entre les lots en dépit de cette variabilité et à ce que les différences n'aient pas d'incidence sur la sécurité et l'efficacité. En pratique, la variabilité (au sein d'un lot ou d'un lot à un autre) est très faible si on a recours au même procédé de fabrication.

Illustration 2. Exemple de variabilité entre différents lots d'un médicament biologique

Les lots consécutifs d'un même médicament biologique peuvent afficher un faible degré de variabilité (ombre jaune) dans les limites acceptables, par exemple dans la glycosylation (molécules de sucre fixées à la protéine qui sont représentées par les petits triangles bleus). La séquence d'acides aminés (représentée par des cercles) et l'activité biologique de la protéine restent identiques dans tous les lots, même lorsque ces petites différences sont présentes dans la chaîne glucidique.



Contrôles stricts de la qualité des médicaments biologiques

La qualité de tous les médicaments (biologiques et non biologiques) approuvés dans l'UE est rigoureusement démontrée. Pour les médicaments biologiques, il s'agit d'examiner leurs propriétés physicochimiques, leur activité biologique, leur pureté, leur stérilité et leur stabilité pour garantir que toutes les normes requises sont respectées avant la libération des lots en vue de leur commercialisation.

Une variabilité naturelle est inhérente à tous les médicaments biologiques et des contrôles stricts sont toujours en place pendant la fabrication pour veiller à ce que celle-ci n'influence pas le mode d'action du médicament ou sa sécurité.

Immunogénicité potentielle

Le système immunitaire a la capacité de reconnaître les protéines étrangères et de réagir contre elles. Les médicaments biologiques ne déclenchent généralement pas de réponse immunitaire ou uniquement une réponse immunitaire limitée (par ex. apparition passagère d'anticorps). Les effets indésirables de nature immunologique (par ex. réactions liées à la perfusion ou au niveau du site d'injection) sont généralement sans gravité. Toutefois, dans de rares cas, une réaction immunologique à un médicament biologique peut être grave et potentiellement mortelle.

Par ailleurs, les anticorps ciblant le médicament biologique («anticorps anti-médicament» ou AAM) pourraient neutraliser l'activité du médicament et réduire son efficacité. L'immunogénicité potentielle doit donc toujours être évaluée pour tous les médicaments biologiques.

Médicaments biosimilaires: définition et caractéristiques

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui présente une forte ressemblance avec un autre médicament biologique déjà commercialisé dans l'UE (que l'on appelle le «médicament de référence»)^{1,2}. Les entreprises peuvent commercialiser des médicaments biosimilaires approuvés après expiration de la période de protection commerciale du médicament de référence (après 10 ans).

Les médicaments biosimilaires étant eux-mêmes des médicaments biologiques, ils en partagent toutes les caractéristiques.

Compte tenu de la variabilité naturelle de la source biologique et du procédé de fabrication propre à chaque fabricant, de légères différences peuvent apparaître entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence (tableau 1 et illustration 3). Des contrôles stricts sont toujours en place pendant la fabrication pour veiller à ce que ces légères différences n'influencent pas le mode d'action du médicament ou sa sécurité. Ces différences ne sont donc pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.

Tableau 1. Caractéristiques spécifiques des médicaments biosimilaires

Forte similarité avec le médicament de référence	Le médicament biosimilaire est doté de propriétés physiques, chimiques et biologiques très semblables à celles du médicament de référence. Il peut y avoir de légères différences par rapport au médicament de référence qui ne sont pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.
Aucune différence significative au niveau clinique par rapport au médicament de référence	Aucune différence ne doit affecter la performance clinique. Les études cliniques fournies en vue de l'approbation d'un médicament biosimilaire confirment que les éventuelles différences n'auront pas d'effet sur la sécurité ni l'efficacité.
Variabilité du médicament biosimilaire dans des limites strictes	Une légère variabilité n'est permise que lorsqu'il est établi scientifiquement qu'elle n'influence pas la sécurité ni l'efficacité du médicament biosimilaire. La marge de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est la même que celle autorisée entre les lots du médicament de référence. Le respect de cette marge est assuré par un procédé de fabrication solide permettant de garantir que tous les lots du médicament présentent la qualité requise.
Mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité	Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité que celles qui s'appliquent à tous les autres médicaments.

Lorsque la substance active est une protéine, le médicament biosimilaire et le médicament de référence doivent contenir la même protéine (c'est-à-dire une même séquence d'acides aminés) et la même structure en 3D (repliement de la protéine). La séquence d'acides aminés et le repliement de la protéine sont les principaux facteurs qui déterminent l'activité biologique et ils doivent être identiques pour le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

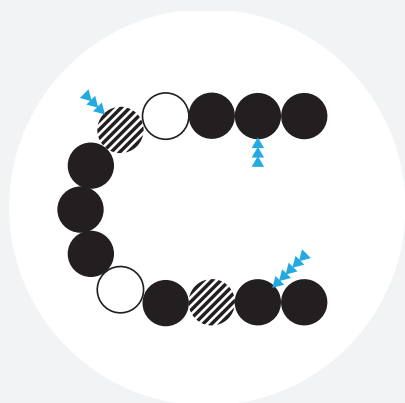
Pour le produit fini, le médicament biosimilaire et le médicament de référence doivent tous deux avoir une posologie et une voie d'administration identiques. Certaines différences peuvent être autorisées

dès lors qu'elles n'influencent ni la sécurité ni l'efficacité, par exemple des différences dans la formulation du médicament (par ex. excipients), la présentation (par ex. poudre pour solution injectable à reconstituer avant injection versus solution injectable prête à l'emploi) et le dispositif d'administration (par ex. type de stylo injecteur).

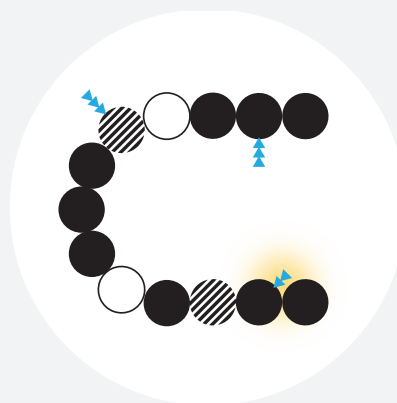
À l'heure actuelle, la grande majorité des médicaments biosimilaires approuvés dans l'UE contiennent des protéines comme substances actives. Le tableau 2 dresse la liste des catégories de médicaments biologiques pour lesquels des médicaments biosimilaires ont été approuvés dans l'UE.

Illustration 3. Exemple de variabilité entre un médicament biosimilaire et le médicament de référence

La variabilité (ombre jaune) entre un médicament biosimilaire et le médicament de référence est comparable aux différences possibles entre divers lots d'un même médicament biologique (illustration 2). Une légère variabilité, par exemple dans la glycosylation (représentée par les petits triangles bleus), peut être autorisée si la séquence d'acides aminés (cercles) et l'activité biologique restent identiques.



Médicament de référence



Médicament biosimilaire

Tableau 2. Catégories de médicaments biologiques pour lesquels un médicament biosimilaire est actuellement approuvé dans l'UE

Catégories de médicaments biologiques	Médicaments biosimilaires approuvés dans l'UE (09/2019)
Polysaccharides	
Héparine de bas poids moléculaire	▶ Sémuloparine sodique
Protéines	
Facteurs de croissance	▶ Époétine ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormones	▶ Follitropine alfa ▶ Insuline glargine ▶ Somatropine (hormone de croissance) ▶ Tériparatide ▶ Insuline lispro
Protéines de fusion	▶ Étanercept

Catégories de médicaments biologiques	Médicaments biosimilaires approuvés dans l'UE (09/2019)
Protéines	
Anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Pourquoi les médicaments biosimilaires ne sont pas considérés comme des médicaments génériques

Un médicament biosimilaire n'est pas considéré comme un générique d'un médicament biologique. Cette distinction est principalement due au fait que la variabilité naturelle et la fabrication plus complexe des médicaments biologiques ne permettent pas une réplique exacte de la microhétérogénéité moléculaire.

Par conséquent, un plus grand nombre d'études sont nécessaires pour l'approbation réglementaire des médicaments biosimilaires que pour les médicaments génériques afin de garantir que les petites différences n'influencent ni la sécurité ni l'efficacité. Le tableau 3 compare le développement et les caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires.

Tableau 3. Comparaison du développement et des caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires

Médicament générique	Médicament biosimilaire
Généralement produit par synthèse chimique	Obtenu à partir d'une source biologique
Généralement possible d'obtenir exactement la même molécule	Possible de reproduire la molécule avec un degré élevé de similarité compte tenu des méthodes propres à la biofabrication et de la variabilité biologique naturelle
Principalement des petites molécules, plus faciles à caractériser	En général, molécules plus grandes, à la structure plus complexe, qui requièrent des technologies multiples pour leur caractérisation

Médicament générique	Médicament biosimilaire
Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique	Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique, ainsi qu'études comparant la structure et l'activité biologique du médicament biosimilaire avec celles du médicament de référence
Développement fondé sur la preuve de la bioéquivalence (c'est-à-dire que, administrés dans des conditions similaires, le générique et le médicament de référence libèrent la substance active dans le corps au même rythme et dans les mêmes quantités)	Développement fondé sur la preuve de la biosimilarité au moyen d'études de comparabilité (comparaison exhaustive directe entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence pour démontrer une forte similarité au niveau de la structure chimique, de la fonction biologique, de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité)
Les données cliniques requises sont principalement des études de bioéquivalence pharmacocinétique	Outre les études comparatives de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, des données sur la sécurité et l'efficacité peuvent être exigées, en particulier pour les médicaments biologiques les plus complexes
Toutes les indications approuvées pour le médicament de référence peuvent être autorisées une fois la bioéquivalence démontrée, sans qu'il soit nécessaire de fournir d'autres données cliniques	L'efficacité et la sécurité doivent être démontrées pour chaque indication. Toutefois, des essais cliniques de confirmation avec le médicament biosimilaire ne sont généralement pas nécessaires pour chaque indication approuvée pour le médicament de référence. Une fois la biosimilarité démontrée, l'extrapolation des données à d'autres indications est possible si les éléments de preuve scientifiques disponibles concernent tous les aspects spécifiques de ces indications

Développement et approbation des médicaments biosimilaires dans l'UE

Un cadre réglementaire solide pour les médicaments biosimilaires

L'approbation des médicaments dans l'UE repose sur un cadre réglementaire solide, qui, en 2004, a introduit un mode d'approbation spécifique pour les médicaments biosimilaires. L'UE a ouvert la voie à la réglementation des médicaments biosimilaires depuis qu'elle a approuvé le premier de ces médicaments (l'hormone de croissance somatropine) en 2006. Depuis lors, l'UE a approuvé le plus grand nombre de médicaments biosimilaires dans le monde et, par conséquent, possède l'expérience la plus vaste concernant leur utilisation et leur sécurité.

Au fil des années, l'AEM a publié des lignes directrices scientifiques pour aider les développeurs à se conformer aux strictes exigences réglementaires pour l'approbation des médicaments biosimilaires. Ces lignes directrices ont évolué pour s'adapter aux progrès rapides de la biotechnologie et des sciences analytiques, et pour prendre en compte l'expérience accumulée lors de l'utilisation clinique.

L'expérience acquise au cours des dix dernières années a permis aux autorités réglementaires de l'UE d'intégrer les connaissances fondées sur l'expérience au concept scientifique initial. Cela a contribué à la définition des critères d'approbation actuels.

Processus d'approbation des médicaments biosimilaires dans l'UE

Tous les médicaments issus de la biotechnologie et ceux développés pour des indications spécifiques (par exemple le cancer, la neurodégénérescence, les maladies auto-immunes) doivent être approuvés dans l'UE par l'AME (via ce que l'on appelle la «procédure centralisée»). La quasi-totalité des médicaments biosimilaires autorisés dans l'UE ont été approuvés selon la procédure centralisée puisqu'ils sont issus de la biotechnologie. Certains médicaments biosimilaires peuvent être approuvés au niveau national, comme certaines héparines de bas poids moléculaire issues des muqueuses intestinales porcines.

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché

auprès de l'AEM, les données sont évaluées par le comité pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) et par le comité pour l'évaluation des risques (PRAC) de l'AEM, ainsi que par des experts de l'UE spécialistes des médicaments biologiques (groupe de travail sur les médicaments biologiques) et des médicaments biosimilaires (groupe de travail sur les médicaments biosimilaires).

L'évaluation par l'AEM donne lieu à un avis scientifique, qui est ensuite envoyé à la Commission européenne. Celle-ci octroie une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble de l'UE.

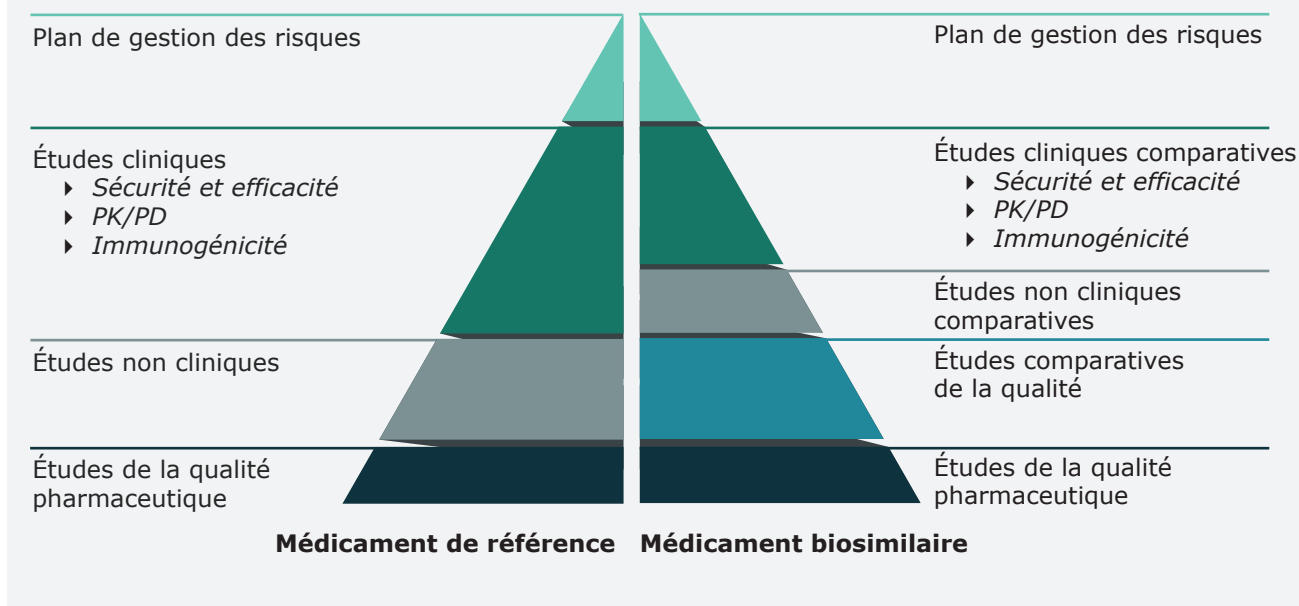
Données requises pour l'approbation: un ensemble de données scientifiques sur mesure

Les médicaments sont approuvés lorsque les études sur leur qualité pharmaceutique, leur sécurité et leur efficacité démontrent de manière convaincante que les avantages du médicament sont plus nombreux que les risques qui lui sont associés («rapport bénéfice/risque positif»). Pour tout médicament biologique contenant une nouvelle substance active, le rapport bénéfice/risque positif est établi principalement à partir de données démontrant la sécurité et l'efficacité obtenues dans les études pivots réalisées chez l'homme (illustration 4), complétées par des données attestant de la qualité pharmaceutique et par des données non cliniques.

Pour les médicaments biosimilaires, l'établissement d'un rapport bénéfice/risque positif se fonde sur la démonstration de la biosimilarité, c'est-à-dire sur la forte ressemblance que présente la substance active avec celle du médicament de référence (illustration 4). La biosimilarité est établie au moyen d'études de comparabilité avec le médicament de référence (illustration 5) et sur la base de données attestant de la qualité pharmaceutique. Du fait de la démonstration de sa forte similarité avec le médicament de référence, le médicament biosimilaire peut largement bénéficier de l'expérience acquise en matière d'efficacité et de sécurité avec le médicament de référence.

Le tableau 4 donne une vue d'ensemble du développement des médicaments biosimilaires par rapport à celui des médicaments de référence.

Illustration 4. Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire



Les données cliniques et non cliniques nécessaires pour l'approbation d'un médicament biosimilaire sont différentes de celles requises pour un médicament biologique avec une nouvelle substance active.

Ces exigences différentes s'expliquent par le fait que, grâce à la démonstration de la biosimilarité, le médicament biosimilaire bénéficie de l'expérience acquise en matière de sécurité et d'efficacité avec le médicament de référence.

Tableau 4. Vue d'ensemble du développement d'un médicament biosimilaire par rapport à un médicament de référence

Médicament biologique contenant une nouvelle substance active (par exemple médicament de référence)	Médicament biosimilaire
Aucune connaissance préalable concernant la sécurité et l'efficacité	Bénéficie des connaissances en matière de sécurité et d'efficacité accumulées au cours des années d'utilisation clinique du médicament de référence
Le développement vise à démontrer la sécurité et l'efficacité directement chez les patients	Le développement vise à démontrer une sécurité et une efficacité comparables en établissant la biosimilarité
Études de comparabilité uniquement pour les modifications de la fabrication au cours du développement (par exemple production de lots plus importants pour les essais cliniques)	Études de comparabilité exhaustives avec le médicament de référence
Intégralité des données non cliniques (pharmacologie et toxicologie)	Quantité de données non cliniques déterminée par le résultat des études relatives à la qualité
Essais cliniques traditionnels pour démontrer l'efficacité et la sécurité pour toutes les indications thérapeutiques revendiquées	Essais cliniques comparatifs destinés à exclure toute différence significative sur le plan clinique
Essais principalement conçus pour comparer le médicament avec un placebo ou avec un traitement de référence au moyen de critères d'évaluation «absolus» (par exemple résultats à long terme, mortalité, dommages structurels) et dans une population de patients appropriée en vue de démontrer un bénéfice	Essais conçus principalement pour démontrer l'équivalence clinique avec le médicament de référence au moyen de critères d'évaluation sensibles dans une population chez laquelle des différences de performance clinique liées au produit peuvent être décelées
Rapport bénéfice/risque positif principalement établi sur la base des études relatives à la sécurité et à l'efficacité réalisées dans la population cible	Rapport bénéfice/risque positif fondé sur la démonstration de la biosimilarité (au moyen des études de comparabilité)

Mêmes normes de qualité pharmaceutique pour tous les médicaments

Les entreprises pharmaceutiques élaborant des médicaments dans l'UE, y compris des médicaments biosimilaires, doivent démontrer, au moyen d'une vaste série de données, que le médicament est fabriqué selon les normes convenues et qu'il est adapté à l'utilisation clinique prévue (ce que l'on appelle la «qualité pharmaceutique»).

Les études visant à démontrer la qualité pharmaceutique doivent fournir des informations détaillées sur:

- ▶ la caractérisation structurelle et autres propriétés physicochimiques;
- ▶ la pureté (les traces de résidus provenant de la fabrication doivent être contrôlées et ne doivent pas dépasser les valeurs acceptables);
- ▶ l'activité biologique;
- ▶ les excipients et les matières premières;
- ▶ la concentration en substance active et la formulation;
- ▶ le contrôle du procédé de fabrication (pour garantir que la substance active et le produit fini respectent les spécifications techniques préalablement définies);
- ▶ la stabilité de la substance active et du produit fini au cours de la durée de conservation dans les conditions de stockage définies.

Études de comparabilité: la pierre angulaire du développement des médicaments biosimilaires

Le développement des médicaments biosimilaires s'appuie dans une large mesure sur des «études de comparabilité» pour établir la biosimilarité avec le médicament de référence. Il s'agit d'une comparaison exhaustive directe du médicament biosimilaire et du médicament de référence (illustration 5).

La comparabilité s'entend comme un processus en plusieurs étapes, propre à chaque produit (illustration 5); les connaissances issues des études initiales¹ de comparaison de la qualité (étape 1) servent à déterminer l'étendue et le type des études non cliniques (étape 2) et cliniques (étape 3) requises au stade suivant du développement, l'objectif étant toujours d'exclure des différences de performance clinique entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

La comparabilité est un principe scientifique bien établi en science réglementaire: les études exhaustives de comparaison de la qualité permettent de démontrer la forte similarité des propriétés physicochimiques et de l'activité biologique.

Les études comparatives cliniques et non cliniques soumises pour obtenir l'approbation d'un médicament biosimilaire permettent de s'assurer que les différences n'auront pas incidence sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

Étape 1 Études comparatives de la qualité

Des études in vitro comparent la structure de la protéine et sa fonction biologique au moyen de techniques sensibles capables de détecter des différences mineures ayant un impact clinique entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence. Ces études sont bien plus sensibles que les essais cliniques lorsqu'il s'agit de détecter des différences de ce type, étant donné qu'on observe souvent une certaine variabilité entre les personnes participant aux essais. Les différences susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité, l'efficacité ou l'immunogénicité doivent faire l'objet d'études supplémentaires (par exemple dans le cadre d'études non cliniques et cliniques comparatives, étapes 2 et 3).

Étape 2 Études non cliniques comparatives

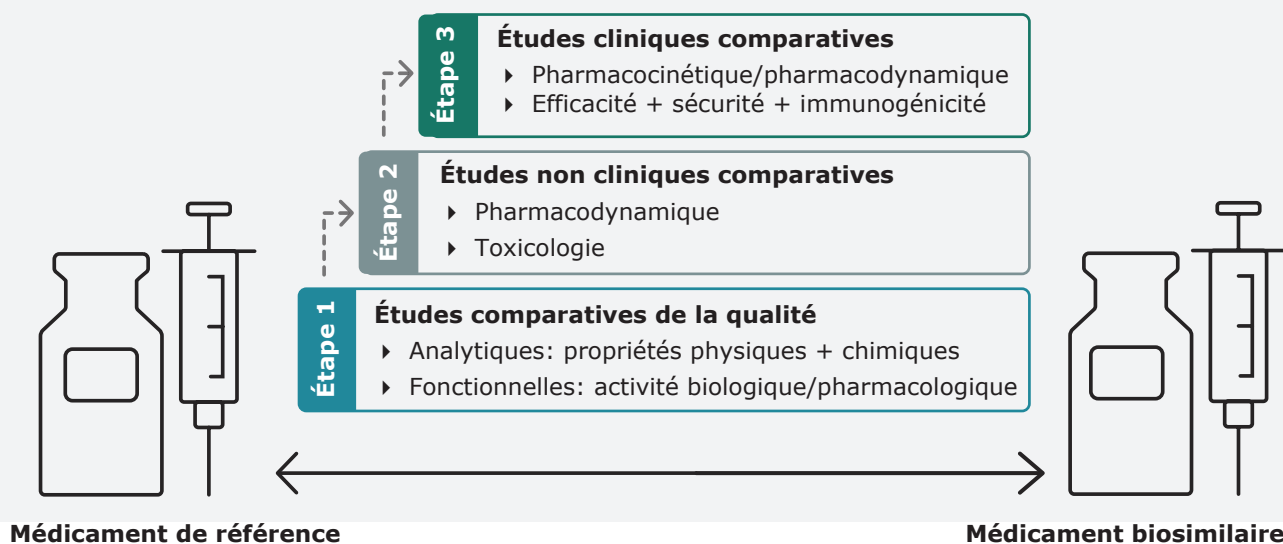
Ces études incluent des études pharmacodynamiques in vitro, qui examinent

la liaison à des cibles physiologiques et leur activation (ou inhibition) ainsi que les effets physiologiques immédiats dans les cellules. Des études pharmacodynamiques in vivo (modèles animaux) ne sont réalisées que s'il n'existe aucun modèle in vitro approprié. Des études toxicologiques in vivo ne sont requises que dans certains cas, par exemple lorsque le médicament biosimilaire est produit dans un nouveau type de cellule ou d'organisme, ou lorsque la formulation contient de nouveaux excipients, non utilisés auparavant.

Étape 3 Études cliniques comparatives

L'objectif des études menées chez l'être humain ne consiste pas à démontrer la sécurité et l'efficacité chez les patients, celles-ci ayant déjà été établies pour le médicament de référence. Les essais cliniques sont conçus pour confirmer la biosimilarité et répondre à toute question encore en suspens à l'issue des études analytiques ou fonctionnelles précédentes.

Illustration 5. Le développement d'un médicament biosimilaire est un processus comparatif se déroulant en plusieurs étapes



L'approbation des médicaments biosimilaires se fonde sur les connaissances scientifiques relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament de référence acquises dans le cadre de son utilisation clinique, de sorte que les données cliniques nécessaires sont moins nombreuses.

Du point de vue scientifique et réglementaire, il n'est pas nécessaire de répéter l'intégralité du programme de développement clinique du médicament de référence, ce qui signifie que des patients et des volontaires sains ne seront pas soumis à des essais cliniques inutiles.

Comparabilité: un principe scientifique appliqué systématiquement après toute modification du procédé de fabrication d'un médicament sur le marché

La comparabilité n'est pas un nouveau concept réglementaire, mais un principe scientifique bien établi appliqué depuis des décennies dans la fabrica-

tion des médicaments issus de la biotechnologie^{3,4,5}. Les sociétés fabriquant des médicaments biologiques sont susceptibles d'adapter ou d'améliorer le procédé de fabrication plusieurs fois au cours de la vie commerciale d'un produit (par exemple augmentation de l'échelle de production). La comparaison des lots avant et après une modification du procédé de fabrication permet d'assurer leur homogénéité, afin qu'il n'y ait pas de changement au niveau de la sécurité ou de l'efficacité.

Toute modification du procédé de fabrication doit être approuvée par les autorités réglementaires. L'ampleur des études de comparabilité requises à la suite d'une modification du procédé de fabrication d'un médicament biologique dépendra de l'effet attendu de la modification sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. La plupart du temps, des données analytiques et fonctionnelles sont suffisantes et il n'est pas nécessaire de réaliser des essais cliniques destinés à démontrer la sécurité et l'efficacité du médicament biosimilaire (tableau 5, scénarios 1 et 2). Des essais cliniques ne sont requis que si l'on s'attend à un effet sur la sécurité et l'efficacité (scénario 3).

Tableau 5. Études de comparabilité nécessaires à la suite de modifications du procédé de fabrication d'un médicament issu de la biotechnologie

Type de modification du procédé de fabrication	Effet attendu	Études de comparabilité nécessaires
1. Modification mineure (par exemple ajout d'une méthode de contrôle plus sensible pour caractériser la substance active)	N'a pas d'incidence sur la qualité pharmaceutique du médicament (pas d'incidence sur les spécifications du produit)	Études physicochimiques limitées comparant les lots avant et après la modification
2. Modification importante (par exemple modification du système cellulaire utilisé pour fabriquer la substance active)	Susceptible d'avoir une incidence sur les caractéristiques ou les spécifications mais pas sur la sécurité ni l'efficacité	Études physicochimiques et fonctionnelles exhaustives in vitro
3. Modification majeure (par exemple certaines modifications de la formulation du médicament)	Susceptible d'avoir une incidence sur la sécurité ou l'efficacité	Études physicochimiques exhaustives et études fonctionnelles in vitro exhaustives, complétées si nécessaire par des études non cliniques et cliniques

La plupart des médicaments biologiques commercialisés couramment utilisés ont connu plusieurs modifications de leur procédé de fabrication, si bien qu'il existe souvent des différences mineures par rapport à la version initialement approuvée ou la version utilisée dans les essais cliniques soumis en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Les autorités réglementaires ont acquis une vaste expérience leur permettant de conclure que ces différences sont sans incidence sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les essais comparatifs visent à confirmer la biosimilarité et les performances cliniques

La comparaison du médicament biosimilaire avec le médicament de référence requiert des études de comparabilité exhaustives visant à évaluer toute incidence éventuelle sur la sécurité et l'efficacité. L'approche est équivalente à celle adoptée lorsque des modifications majeures sont apportées au procédé de fabrication d'un médicament issu de la biotechnologie (scénario 3 du tableau 5).

Les essais cliniques concernant les médicaments biosimilaires ne doivent pas nécessairement comporter toutes les études pivots réalisées pour le médicament de référence afin de prouver la sécurité et l'efficacité chez l'homme.

Les essais cliniques comparatifs sont spécifiquement conçus pour exclure toute différence clinique significative au niveau de la sécurité ou de l'efficacité entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence, et à confirmer la biosimilarité.

Certains aspects essentiels doivent être pris en compte dans la conception des essais cliniques comparatifs:

- ▶ L'objectif est d'exclure toute différence potentielle liée au produit susceptible d'avoir un impact sur la pharmacocinétique (PK), l'efficacité ou la sécurité, y compris l'immunogénicité.
- ▶ Il convient que les études PK soient menées au sein d'une population homogène et sensible (volontaires sains ou patients) pour détecter d'éventuelles différences entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence. Des volontaires sains peuvent être sélectionnés s'ils représentent la population la plus appropriée pour détecter ce type de différences et si la toxicité du médicament n'est pas une source de préoccupation.
- ▶ Pour comparer les effets pharmacologiques, il convient de choisir un critère d'évaluation sensible permettant la détection de différences liées au produit.
- ▶ Des critères d'évaluation mesurant l'activité pharmacodynamique («critères PD») peuvent être utilisés lorsqu'ils sont disponibles et pertinents pour ce qui est de l'effet clinique du médicament. Dans la plupart des études, ces critères sont plus sensibles que les indicateurs cliniques pour détecter d'éventuelles différences entre un médicament biosimilaire et le médicament de référence. Les critères PD reposent généralement sur des tests de laboratoire. Exemples de critères PD:
 - ▶ vitesse de perfusion du glucose mesurée durant une épreuve de clamp glycémique pour les insulines biosimilaires (plutôt que la mesure de l'HbA1c ou des conséquences à long terme du diabète);
 - ▶ taux absolu de neutrophiles pour un biosimilaire du facteur de croissance granulocytaire (plutôt que le nombre d'infections graves);
 - ▶ nombre d'ovocytes recueillis lors de la fécondation in vitro pour un biosimilaire de l'hormone folliculostimulante (plutôt que le nombre de grossesses ou de naissances).
- ▶ S'il n'existe pas de critère PD acceptable, un essai clinique comparant l'efficacité du médicament biosimilaire et de son médicament de référence est généralement nécessaire. Cet essai doit présenter une puissance statistique

adéquate et être randomisé, à groupes parallèles et de préférence en double aveugle, et être basé sur des critères d'évaluation de l'efficacité. Ces critères devront de préférence mesurer l'activité pharmacologique du médicament et minimiser l'influence de facteurs liés au patient ou aux maladies.

- ▶ Des marges d'équivalence adéquates doivent être choisies pour le critère d'efficacité principal. Ces marges sont établies sur la base des connaissances de l'efficacité du médicament de référence, ainsi que sur la base de l'évaluation clinique. Les marges d'équivalence sont fixées spécifiquement pour l'indication étudiée et dépendent du critère d'évaluation choisi. Elles doivent correspondre à la différence d'efficacité maximale sans importance dans la pratique clinique; les éventuelles différences dues au

traitement à l'intérieur de ces marges seront par conséquent acceptables, car dépourvues de pertinence clinique. Le principe des marges d'équivalence n'est pas propre aux essais sur les médicaments biosimilaires: ces marges sont utilisées régulièrement dans les essais cliniques comparant deux options de traitement, ou comparant le même médicament avant et après une modification du procédé de fabrication susceptible d'avoir un effet clinique³.

- ▶ Comme pour tous les essais cliniques, les exigences légales (par exemple les bonnes pratiques cliniques) doivent être respectées.

L'ampleur des études cliniques nécessaires pour obtenir l'approbation du médicament biosimilaire dépend de différents facteurs, notamment ceux exposés dans le tableau 6.

Tableau 6. Facteurs ayant une incidence sur le nombre et le type d'études cliniques à réaliser en vue de l'approbation

Facteur déterminant	Raison justifiant la variation de la quantité/ du type de données
Complexité de la molécule et données de comparabilité disponibles	<p>Pour des molécules simples dont l'action est bien établie (par exemple le filgrastim) et lorsque les données comparatives relatives à la qualité sont solides, il peut être suffisant de comparer l'effet du médicament biosimilaire à celui du médicament de référence au moyen d'études PK et PD chez des volontaires sains.</p> <p>Pour les molécules plus grandes (par exemple les anticorps monoclonaux), même si des données relatives à la qualité et des données de comparabilité in vitro existent et sont robustes, une étude comparative chez les patients au moyen d'un critère d'efficacité clinique classique est généralement nécessaire.</p>
Disponibilité d'un critère PD lié à l'efficacité	Les critères cliniques classiques relatifs à l'efficacité ne sont généralement pas nécessaires si le critère PD est corrélé au bénéfice clinique.
Problèmes de sécurité concernant le médicament de référence ou la classe pharmacologique	<p>Des données relatives à la sécurité sont collectées tout au long du programme de développement clinique, y compris durant les études PK et PD. La quantité de données dépend normalement du type et de la gravité des problèmes de sécurité recensés pour le médicament de référence.</p> <p>En principe, si les données de comparabilité fonctionnelles et analytiques, les données de comparabilité PK et PD et celles liées à l'efficacité sont robustes, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à l'action pharmacologique se produisent à la même fréquence pour le médicament biosimilaire et le médicament de référence.</p>

Facteur déterminant	Raison justifiant la variation de la quantité/ du type de données
Potentiel d'immunogénicité	Les études analytiques constituent la première étape dans l'évaluation du potentiel d'immunogénicité. Pour compléter ces études, des données cliniques sur l'immunogénicité sont généralement nécessaires; les études sur les animaux présentent un intérêt limité pour la prédiction de la réponse immunitaire chez l'homme.
Possibilité d'extrapolation à d'autres indications	<p>Les indications du médicament de référence peuvent être approuvées pour le médicament biosimilaire en l'absence de données cliniques spécifiques concernant le médicament biosimilaire («extrapolation des indications»). Ce sera le cas si toutes les preuves scientifiques disponibles issues des études de comparabilité permettent d'établir la biosimilarité et de couvrir les aspects spécifiques de l'indication «extrapolée» (par exemple mode d'action, aspects potentiellement uniques liés à la sécurité et à l'immunogénicité).</p> <p>L'extrapolation de données à d'autres indications est toujours étayée par de robustes études physicochimiques et in vitro permettant d'évaluer tous les mécanismes d'action possibles.</p>

Immunogénicité

L'immunogénicité est systématiquement étudiée pour les médicaments biologiques^{6,7}. En effet, les protéines et autres médicaments biologiques ont la capacité intrinsèque de provoquer une réaction immunitaire non désirée, qui, dans de rares cas, est susceptible de causer un effet indésirable grave (par exemple une anaphylaxie ou une hypersensibilité retardée) ou de réduire l'efficacité du médicament.

Considérations essentielles concernant l'immunogénicité potentielle des médicaments biologiques

Bien que l'immunogénicité puisse constituer une préoccupation potentielle pour tous les médicaments biologiques, plusieurs considérations importantes méritent d'être mentionnées:

L'immunogénicité n'est pas un problème de sécurité en elle-même

Les réactions graves liées à une augmentation de la réponse immunitaire sont très rares et, la plupart du temps, une réponse immunitaire contre un médicament biologique n'est associée à aucune conséquence clinique (par exemple les anticorps anti-médicament peuvent être transitoires).

La nature des réactions immunitaires dépend de nombreux facteurs

L'immunogénicité peut être influencée par les caractéristiques du produit (par exemple des modifications de la structure de la protéine peuvent se produire si les conditions de stockage ou de transport sont incorrectes, ou les protéines peuvent former des agrégats), mais aussi par des facteurs liés au traitement (par exemple les risques peuvent varier selon que l'administration se fait par voie sous-cutanée ou intraveineuse ou que le traitement est continu ou intermittent), ainsi que par des facteurs liés au patient ou à la maladie (par exemple l'âge, le statut génétique ou immunitaire ou les traitements concomitants).

Une immunogénicité nocive est peu probable après une modification du procédé de fabrication ou après permutation

De nombreux médicaments biologiques sont destinés à la gestion à long terme d'affections chroniques, et, par conséquent, au fil du temps, le patient est susceptible de recevoir des médicaments biologiques présentant de légères différences.

L'expérience montre qu'une réponse immunitaire nocive est peu probable après une modification du procédé de fabrication d'un médicament biologique, car les études de comparabilité prouvent que le lot issu du nouveau procédé est de qualité identique et exempt d'impuretés ou d'agrégats qui peuvent déclencher la réponse immunitaire⁸.

Il n'y a pas non plus de raison de croire qu'une permutation entre deux médicaments biologiques hautement similaires est susceptible d'entraîner une réponse immunitaire nocive⁸.

L'immunogénicité fait toujours l'objet d'un suivi après la mise sur le marché

L'immunogénicité des médicaments biologiques fait toujours l'objet d'un suivi par les autorités réglementaires une fois le médicament sur le marché. Ce suivi est particulièrement important pour connaître les réactions immunitaires rares qui ne peuvent être détectées qu'après une longue période de suivi chez un nombre élevé de patients.

Données relatives à l'immunogénicité nécessaires pour l'approbation d'un médicament biosimilaire

Des études d'immunogénicité cliniques sont généralement requises pour les médicaments biologiques. Dans le cas des anticorps monoclonaux, elles sont toujours nécessaires, car il est plus difficile de prévoir l'incidence d'une immunogénicité non désirée, les caractéristiques de la réponse immunitaire ou les conséquences cliniques. Ces études portent sur les réponses immunitaires tant à court terme (par exemple réponses immunitaires liées à la perfusion) qu'à long terme (par exemple réponses retardées en raison d'une évolution de la réaction immunitaire).

Les données relatives à l'immunogénicité nécessaires aux fins de l'approbation incluent la fréquence, le nombre et la persistance des anticorps contre le médicament biologique (AAM), des tests de neutralisation (car les anticorps neutralisants peuvent réduire l'effet du médicament), l'évaluation de l'incidence clinique et les mesures destinées à gérer le risque potentiel d'immunogénicité (par exemple un suivi spécial des effets indésirables induits par le système immunitaire ou la mise en place d'un traitement concomitant pour atténuer les réactions liées à la perfusion).

De manière générale, la quantité et le type de données dépendront de plusieurs facteurs, notamment:

- ▶ le type de médicament biologique et son utilisation prévue;
- ▶ les caractéristiques du produit: la grande majorité des études d'immunogénicité mettent l'accent sur la manière dont les différences au niveau du produit peuvent influencer la réponse immunitaire. Il s'agit notamment d'étudier les modifications de la structure ou la légère variabilité de la protéine (microhétérogénéité) ou la manière dont le phénomène d'aggrégation protéique pourrait survenir en raison des composants issus de la formulation ou de l'emballage;
- ▶ les connaissances antérieures en matière d'immunogénicité: pour les médicaments biologiques ayant un faible profil d'immunogénicité (par ex. le filgrastim), les patients sont généralement soumis à un test de dépistage des anticorps, souvent au début et à la fin de l'étude clinique avec une courte période de suivi et des mesures de pharmacovigilance de routine pour gérer tout risque éventuel. Si des réponses immunitaires cliniquement significatives sont observées (époétines, par exemple), les tests de dépistage de l'immunogénicité sont plus fréquents, la période de suivi des patients plus longue et la surveillance clinique plus intense; en outre, des études spécifiques peuvent être requises après la commercialisation du médicament.

Extrapolation

Si un médicament biosimilaire présente une forte similarité avec un médicament de référence et qu'il affiche une sécurité et une efficacité comparables pour une indication thérapeutique donnée, les données de sécurité et d'efficacité peuvent être extrapolées à d'autres indications approuvées pour le médicament de référence. Ainsi, certaines indications nécessitent moins d'essais cliniques avec le médicament biosimilaire, voire aucune. L'extrapolation des données à d'autres indications est toujours étayée par des éléments de preuves scientifiques tirés d'études de comparabilité (qualité, cliniques et non cliniques) solides.

L'extrapolation est un principe scientifique bien établi utilisé régulièrement depuis de nombreuses années⁹, par exemple lorsqu'un médicament biologique pour lequel plusieurs indications sont approuvées connaît d'importantes modifications au niveau de son procédé de fabrication (par exemple un nouveau site de fabrication ou le développement d'une nouvelle formulation). L'effet potentiel de ces modifications sur la performance clinique du médicament biologique est soigneusement évalué au moyen d'études de comparabilité (études relatives à la qualité et études in vitro, principalement). Si des études cliniques sont nécessaires, elles sont menées pour une indication pertinente et, sur la base de l'ensemble de ces données, l'extrapolation aux autres indications est généralement possible.

L'extrapolation n'est pas un concept nouveau mais un principe scientifique bien établi utilisé systématiquement lorsque des médicaments biologiques pour lesquels plusieurs indications sont approuvées connaissent d'importants changements au niveau de leur procédé de fabrication.

Dans la plupart de ces cas, les autorités réglementaires approuvent les modifications du procédé de fabrication sur la base des études de comparabilité, et les essais cliniques ne doivent pas être répétés pour toutes les indications.

Critères d'extrapolation

D'importantes considérations doivent être prises en compte avant d'autoriser une indication pour un médicament biosimilaire sur la base de données de sécurité et d'efficacité extrapolées. Parmi ceux-ci figurent les éléments suivants:

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la substance active doit dépendre du ou des mêmes récepteurs pour l'indication initiale et l'indication extrapolée.

Si le mécanisme d'action de la substance active est complexe et fait intervenir de multiples récepteurs ou sites de liaison (comme c'est souvent le cas pour les anticorps monoclonaux), il peut s'avérer difficile de définir la contribution de chacun des récepteurs ou sites de liaison pour chaque indication. Dans ce cas, des études supplémentaires (non cliniques ou cliniques) seront nécessaires pour prouver que le médicament biosimilaire et le médicament de référence se comporteront de la même manière pour l'indication extrapolée.

Population de l'étude visée

Des études exhaustives de comparabilité doivent montrer que le médicament biosimilaire présente une forte similarité avec le médicament de référence (au moyen de données relatives à la sécurité, l'efficacité et l'immunogénicité) pour une indication clé chez une population dans laquelle d'éventuelles différences en matière de performance clinique peuvent être détectées.

Extrapolation dans différents contextes cliniques

Les données concernant une indication donnée (par exemple la polyarthrite rhumatoïde) peuvent ne pas être directement applicables du point de vue de la sécurité et de l'efficacité à une indication relevant d'un autre domaine thérapeutique pour laquelle le mode d'action, la posologie ou la pharmacocinétique peuvent être différents (par exemple l'oncologie). Dans ce cas, des études supplémentaires peuvent être nécessaires.

Extrapolation des données de sécurité

Les données de sécurité ne peuvent être extrapolées qu'après l'établissement d'un profil de sécurité comparable pour le médicament biosimilaire pour une indication thérapeutique. Si la comparabilité est démontrée au niveau structurel, fonctionnel, pharmacocinétique et pharmacodynamique, et que l'efficacité est comparable, alors, les effets indésirables liés à l'action pharmacologique du médicament biosimilaire devraient être les mêmes et se produire à des fréquences similaires.

Extrapolation des données d'immunogénicité

L'extrapolation des données d'immunogénicité n'est pas automatique, car elle requiert toujours une justification. Cela s'explique par le fait que l'immunogénicité ne dépend pas uniquement de caractéristiques liées au produit.

Il convient également de prendre en considération des facteurs liés aux patients (âge, statut immunitaire), aux maladies (pathologies associées, traitements concomitants) ou au traitement (voie d'administration, durée de l'exposition).

Les critères scientifiques pour l'extrapolation des données relatives à l'efficacité et à la sécurité reposent sur plus de dix années d'expérience dans l'utilisation sûre et efficace des médicaments biosimilaires dans l'UE.

L'extrapolation repose également sur la vaste expérience des autorités réglementaires dans le domaine de l'évaluation de routine des modifications du procédé de fabrication des médicaments biologiques, le plus souvent sans qu'il soit nécessaire de répéter les études cliniques pour toutes les indications.

Les prescripteurs peuvent avoir confiance dans l'utilisation des médicaments biologiques (y compris les médicaments biosimilaires) pour l'ensemble de leurs indications approuvées, étant donné que toutes les indications d'un médicament sont approuvées sur la base de preuves scientifiques.

Sécurité des médicaments biosimilaires

Considérations générales sur la sécurité des médicaments biosimilaires

Depuis l'introduction du premier médicament biosimilaire dans la pratique clinique en 2006, un nombre croissant de médicaments biosimilaires ont été approuvés et sont utilisés en toute sécurité dans l'UE.

Hormis les réactions de nature immunologique, la plupart des effets indésirables des médicaments peuvent être prédits à partir de leur action pharmacologique et se produisent tant avec le médicament de référence qu'avec le médicament biosimilaire (par exemple des niveaux élevés d'hémoglobine avec les époétines). Sur plus de [50 médicaments biosimilaires](#) approuvés dans l'UE à ce jour, aucun n'a été suspendu ou retiré du marché pour des raisons de sécurité ou d'efficacité.

Au cours des dix dernières années, le système de surveillance de l'UE pour les questions de sécurité n'a relevé aucune différence notable concernant la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre les médicaments biosimilaires et leurs médicaments de référence.

Contrôle de la sécurité pour tous les médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires

Un cadre réglementaire solide pour protéger la sécurité des patients

L'UE dispose d'un système bien établi en matière de surveillance, de déclaration, d'évaluation et de prévention des effets indésirables pour tous les médicaments, y compris l'ensemble des médicaments biologiques. Les autorités évaluent en permanence le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments et prennent les mesures réglementaires nécessaires (introduction de nouvelles mises en garde dans les informations sur le produit ou restriction de l'utilisation, par exemple) afin de préserver la santé publique.

Surveillance de la sécurité identique pour tous les médicaments biologiques

La surveillance de la sécurité des médicaments biosimilaires répond aux mêmes exigences que celles qui s'appliquent à tous les médicaments biologiques¹⁰. Il n'existe pas d'exigences spécifiques uniquement applicables aux médicaments biosimilaires.

Un plan de gestion des risques est toujours en place

Les sociétés qui demandent une autorisation de mise sur le marché dans l'UE doivent présenter un plan de gestion des risques (PGR) pour chaque nouveau médicament, y compris les médicaments biologiques. Le PGR, qui est établi spécifiquement pour chaque produit, comporte un plan de pharmacovigilance et des mesures de réduction des risques permettant d'identifier, de caractériser et de réduire au minimum les risques importants liés à un médicament. Le PGR d'un médicament biosimilaire repose sur les connaissances et l'expérience acquises avec le médicament de référence.

Pour tous les médicaments approuvés dans l'UE, outre les conditions d'utilisation figurant dans les informations sur le produit, d'autres mesures (brochures éducatives, cartes d'alerte patient ou inclusion des patients dans des registres, par exemple) peuvent être nécessaires pour gérer un risque particulier. Si une mesure supplémentaire est appliquée au médicament de référence (matériel éducatif, par exemple), elle doit également être envisagée pour le médicament biosimilaire.

Études de sécurité après la commercialisation

Les études menées après la commercialisation du nouveau médicament permettent de surveiller les risques connus, mais aussi de détecter les effets indésirables rares qui apparaissent uniquement lorsque le médicament a été administré à un nombre élevé de patients sur une longue période. C'est la raison pour laquelle, au moment de l'approbation, les autorités réglementaires peuvent imposer à la société l'obligation de réaliser une étude de sécurité post-autorisation (PASS). La société est dans ce cas tenue d'enregistrer l'étude

dans le registre des PASS de l'UE, accessible au public à l'adresse: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Les critères permettant de déterminer si une étude de sécurité post-autorisation s'impose sont les mêmes pour tous les médicaments, y compris les médicaments biosimilaires et leurs médicaments de référence. Si une étude de sécurité post-autorisation a été demandée pour un médicament de référence, elle le sera également pour le médicament biosimilaire.

Collecte de rapports spontanés sur les effets indésirables et présentation de rapports périodiques actualisés de sécurité

Comme pour tous les médicaments, les sociétés commercialisant des médicaments biosimilaires doivent recueillir toutes les notifications d'effets indésirables présumés et présenter des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) aux autorités réglementaires. Les autorités réglementaires examinent les rapports afin de détecter tout élément suggérant un effet indésirable possible. Si un élément est suspect, il est évalué par les comités scientifiques de l'AEM, qui décideront si une action est nécessaire.

Surveillance supplémentaire et triangle noir

Tous les nouveaux médicaments sont étroitement surveillés après leur mise sur le marché. Les médicaments biologiques approuvés après le 1er janvier 2011 font l'objet d'une «surveillance supplémentaire» et figurent sur une liste de médicaments soumis à cette «surveillance supplémentaire». Cette liste recense les médicaments autorisés dans l'UE qui font l'objet d'une surveillance particulièrement étroite par les autorités réglementaires, par exemple parce que la substance active est nouvelle sur le marché ou qu'il existe peu de données sur son utilisation à long terme. Cette surveillance resserrée est exercée au cours des premières années suivant l'approbation.

Le symbole du triangle noir a pour objet d'identifier les médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Il figure dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice, accompagné de la mention:

«Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire»

Dans le cadre de la surveillance supplémentaire, les professionnels de la santé et les patients sont encouragés à signaler tout effet indésirable suspecté des nouveaux médicaments. Cela permet ainsi une identification et une analyse rapides des informations concernant les médicaments à ajouter aux connaissances acquises lors des essais cliniques. Le fait qu'un médicament biologique (ou biosimilaire) soit signalé par un triangle noir ne signifie pas nécessairement que des préoccupations supplémentaires existent à son égard en matière de sécurité.

Surveillance des effets indésirables à long terme ou à long délai de latence

La surveillance de la sécurité en ce qui concerne les effets indésirables à long terme ou à long délai de latence pour les médicaments biologiques suit les mêmes principes que pour les médicaments à petites molécules. Toutefois, la détection et la caractérisation des effets indésirables à long terme des médicaments biologiques peuvent se révéler difficiles au moyen des seuls signalements spontanés. C'est pourquoi des activités supplémentaires de pharmacovigilance (inclusion des patients dans des registres, par exemple) peuvent s'imposer dans certains cas.

Traçabilité: l'importance d'identifier les médicaments biologiques par leur nom commercial et leur numéro de lot

Une condition importante pour la surveillance de la sécurité de tous les médicaments biologiques est de veiller à la traçabilité des produits et des lots au cours de l'utilisation clinique et à tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement¹⁰. Cette exigence s'applique de la libération des lots par le fabricant jusqu'à l'administration du médicament au patient, en passant par toutes les étapes de la chaîne de distribution.

Conformément au droit de l'Union, chaque médicament dispose d'un nom de fantaisie (marque ou nom commercial), accompagné du nom de la



substance active (par exemple la dénomination commune internationale, ou DCI, qui est attribuée par l'OMS).

Pour l'identification et la traçabilité des médicaments biologiques dans l'UE, les médicaments doivent être identifiés par leur nom commercial et leur numéro de lot. Cette exigence est particulièrement importante lorsqu'il existe plus d'un médicament avec la même DCI sur le marché. Elle vise à garantir que, conformément aux exigences de l'UE en ce qui concerne la notification des effets indésirables, le médicament pourra être identifié correctement si un problème de sécurité (ou d'immunogénicité) lié au produit survient.

Les professionnels de la santé jouent un rôle essentiel en contribuant à la compréhension du profil de sécurité d'un médicament au cours de son utilisation clinique. Les médicaments biologiques sont approuvés sur la base d'un

profil de sécurité acceptable et doivent être utilisés conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice. Dès lors qu'un effet indésirable suspecté est identifié pour un médicament biologique, les professionnels de la santé doivent le signaler, en veillant à indiquer le nom commercial et le numéro du lot du médicament. Il est important que les professionnels de la santé signalent tout effet indésirable suspecté d'un médicament biosimilaire, même si cet effet figure déjà dans le RCP du médicament de référence.

Pour un médicament biologique, le nom commercial, la dénomination commune internationale et le numéro de lot figurent sur l'emballage du produit. Une mention a été introduite dans le RCP pour rappeler aux professionnels de la santé la nécessité d'enregistrer clairement le nom commercial et le numéro de lot dans le dossier médical du patient.

Comment les professionnels de la santé peuvent améliorer la pharmacovigilance pour les médicaments biologiques

- ▶ *Il est important que le nom commercial du médicament et le numéro du lot soient enregistrés par les professionnels de la santé à tous les niveaux, y compris celui de la délivrance et de l'administration au patient.*
- ▶ *Il convient que les prescripteurs incluent le nom commercial du médicament dans l'ordonnance.*
- ▶ *Les professionnels de la santé doivent veiller à indiquer le nom commercial et le numéro du lot en cas d'effets indésirables suspectés, selon les pratiques locales et la réglementation nationale.*
- ▶ *Dans le cas où le produit est délivré dans une officine de pharmacie, il convient que le nom commercial et le numéro de lot du médicament biologique soient fournis au patient.*
- ▶ *Dans le cas où le patient passe d'un médicament biologique à un autre médicament biologique avec la même substance active, il est important d'enregistrer le nom commercial et le numéro de lot pour chacun des médicaments.*
- ▶ *Les professionnels de la santé doivent prendre contact avec leurs autorités nationales chargées de la réglementation des médicaments pour des conseils sur la manière de signaler les effets indésirables.*

Données incluses dans les informations de prescription et les rapports d'évaluation de l'AEM pour les biosimilaires

Données de prescription: résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le RCP européen comporte des informations et des recommandations destinées à permettre aux professionnels de la santé de prescrire le médicament et de donner des conseils aux patients en ce qui concerne son utilisation.

La rubrique 5.1 (propriétés pharmaco-dynamiques) du RCP identifiera un médicament comme étant un produit biosimilaire au moyen du libellé suivant:

*[Nom] est un médicament biosimilaire.
Des informations détaillées sont disponibles
sur le site internet de l'Agence européenne du
médicament <http://www.ema.europa.eu>.*

Dans l'UE, le RCP d'un médicament biosimilaire est aligné sur celui du médicament de référence. Le RCP du médicament biosimilaire mentionne le nom de la substance active (DCI) et non le nom commercial du médicament de référence. Le rapport d'évaluation de l'AEM, disponible sur le site internet de l'AEM, donne accès au détail des études menées sur le médicament biosimilaire et indique le nom commercial du médicament de référence.

Un médicament biosimilaire peut être approuvé pour l'ensemble ou certaines des indications autorisées du médicament de référence, étant donné qu'une société peut décider de ne pas présenter de demande pour toutes les indications du médicament de référence. Les professionnels de la santé doivent vérifier que le médicament biosimilaire est autorisé pour l'indication envisagée.

Lorsqu'une société ne présente pas de demande pour toutes les indications du médicament de référence, les données d'efficacité dans les indications supplémentaires ne sont pas incluses dans le RCP du médicament biosimilaire; les données de sécurité sont en revanche prises en compte.

Informations sur la biosimilarité: publiées dans le rapport d'évaluation

Pour chaque médicament évalué par l'AEM, y compris les médicaments biosimilaires, l'AEM publie un ensemble de documents qui composent ce que l'on appelle le «rapport européen public d'évaluation» (EPAR) du médicament. Outre les informations sur le produit requises dans l'UE (RCP, étiquetage et notice), les documents EPAR contiennent des rapports relatifs à l'évaluation scientifique du médicament conduite au moment de l'approbation et en cas de modifications importantes (par exemple lorsqu'une nouvelle indication est ajoutée).

Des informations détaillées sur la façon dont chaque médicament biosimilaire a été développé et sur les études de comparabilité menées pour démontrer la biosimilarité figurent dans le rapport d'évaluation. Les données fournies concernent notamment la comparabilité analytique et fonctionnelle, la pharmacocinétique, la comparabilité clinique et l'immunogénicité. S'il y a lieu, le rapport d'évaluation contient également la justification scientifique de l'extrapolation des données.

En avril 2017, [plus de 50 médicaments biosimilaires avaient été évalués](#) par l'AEM en vue de leur utilisation dans l'UE. Les rapports d'évaluation correspondants peuvent être consultés sur le site internet de l'AEM sur la page d'accueil de chaque médicament, sous l'onglet «Assesment history».



Conséquences de la disponibilité des médicaments biosimilaires

Après l'expiration de la période de protection commerciale du médicament de référence (généralement 10 ans), les sociétés peuvent commercialiser des médicaments biosimilaires préalablement approuvés. De manière générale, il est attendu des médicaments biosimilaires qu'ils soient mis sur le marché à un prix inférieur à celui de leur médicament de référence. On espère ainsi qu'ils seront moins coûteux pour les systèmes de santé de l'UE, en partie parce que ces médicaments tirent parti d'un programme de développement sur mesure qui s'appuie sur les connaissances scientifiques acquises avec le médicament de référence et qui permet donc d'éviter la répétition inutile d'études non cliniques et cliniques. L'intensification de la concurrence sur le marché peut également avoir un effet bénéfique à cet égard.

L'expérience acquise au cours des 10 dernières années¹¹ montre que la concurrence des médicaments biosimilaires peut présenter des avantages pour les systèmes de santé de l'UE, la disponibilité d'un nombre plus important de possibilités de traitement étant susceptible d'améliorer l'accès des patients à des médicaments biologiques présentant une qualité pharmaceutique avérée.

Interchangeabilité, permutation et substitution: responsabilités de l'AEM et des États membres

Définitions

Dans le contexte des médicaments biosimilaires et des médicaments de référence, il importe que les professionnels de la santé aient connaissance de la terminologie associée aux pratiques d'interchangeabilité et de substitution dans l'UE.

L'**interchangeabilité** désigne la possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer un produit de référence par un médicament biosimilaire (ou inversement) ou de remplacer un médicament biosimilaire par un autre médicament biosimilaire. Ce remplacement peut s'opérer par:

- ▶ **permutation**, qui désigne le fait, pour le prescripteur, de remplacer un médicament par un autre médicament avec le même objectif thérapeutique;
- ▶ **substitution** (automatique), qui désigne la pratique consistant, pour le pharmacien, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur.

Responsabilités de l'AEM et des États membres

Lorsque l'AEM procède à l'examen scientifique d'un médicament biosimilaire, ses évaluations n'incluent pas de recommandations sur la question de l'interchangeabilité du médicament biosimilaire et du médicament de référence et, par conséquent, sur l'éventuelle possibilité d'une permutation entre le médicament de référence et son biosimilaire ou d'une substitution du second par le premier.

La décision d'autoriser ou non la permutation et la substitution est prise au niveau national. Des informations sur l'évaluation scientifique réalisée par les comités scientifiques de l'AEM sont disponibles sur le site internet de l'AEM et peuvent être utilisées pour étayer les décisions.

Au sein de l'UE, les pratiques en matière de prescription et les conseils aux prescripteurs relèvent de la responsabilité des États membres, qui disposent du cadre juridique nécessaire et émettent des dispositions réglementaires, des orientations et des conseils dans leurs domaines de compétence. Comme pour tout médicament, les professionnels de la santé doivent effectuer leurs choix avec vigilance lors de la prescription, en prenant en considération les antécédents médicaux du patient.

Pour les questions relatives aux pratiques en matière de prescription ou d'interchangeabilité, des informations peuvent être obtenues auprès de l'autorité compétente nationale de l'État membre concerné (la liste peut être consultée sur le [site internet de l'AEM](#)).

Toute décision concernant la permutation doit associer le prescripteur en concertation avec le patient, et tenir compte de toute politique que le pays pourrait appliquer en matière de prescription et d'utilisation de médicaments biologiques.



Communication avec les patients sur les médicaments biosimilaires

Si le patient se demande si un médicament biologique donné est un produit biosimilaire, le professionnel de la santé trouvera cette information à la rubrique 5.1 du RCP. La notice, qui contient des recommandations essentielles pour les patients sur la manière d'utiliser correctement le médicament, ne comporte pas de mention relative à la biosimilarité, étant donné que cette notion concerne uniquement le mode de développement du médicament et n'est pas liée à l'utilisation de ce dernier.

Si les patients qui reçoivent des médicaments biosimilaires dans un environnement clinique (par exemple, à l'hôpital) souhaitent des informations sur leur médicament biosimilaire, ils peuvent demander la notice du médicament aux professionnels de santé qui s'occupent d'eux. Ils peuvent également la télécharger depuis le [site de l'AEM](#).

S'ils ont des questions sur ce que sont les médicaments biosimilaires, et sur la manière dont leur sécurité et leur efficacité sont garanties, les patients peuvent consulter une série de questions/réponses¹² rédigées dans un langage accessible, disponible sur le [site internet de la Commission européenne](#).

Lorsqu'un nouveau médicament est évalué par l'AEM, l'Agence publie également un résumé à l'intention du grand public expliquant la raison pour laquelle le médicament est autorisé dans l'UE. Ces résumés (appelés «résumés EPAR») sont disponibles sur la page d'accueil de chaque médicament sur le site internet de l'AEM, sous la forme de questions et réponses dans toutes les langues officielles de l'UE. Les résumés EPAR des médicaments biosimilaires sont accessibles par une recherche sur le nom du médicament sur la page d'accueil de l'AEM. Une liste des résumés EPAR de tous les médicaments biosimilaires, actualisée en permanence, est par ailleurs disponible sur le [site internet de l'AEM](#).

Plusieurs autorités réglementaires nationales fournissent également des informations sur les médicaments biosimilaires dans leur langue locale.



Contribution de l'UE à la réglementation des médicaments biosimilaires dans le monde

La réglementation des médicaments biosimilaires de l'UE a influencé le développement de ces médicaments dans le monde, en établissant les principes fondamentaux qui sous-tendent leur développement dans d'autres régions très réglementées du monde.

Les exigences régissant l'approbation des médicaments biosimilaires par la FDA aux États-Unis reposent sur la même logique scientifique que dans l'UE, bien que les exigences spécifiques en matière de données puissent différer du fait du cadre juridique différent appliqué de part et d'autre de l'Atlantique. D'autres autorités réglementaires dans le monde, telles que la TGA australienne, appliquent directement les principes définis dans la législation de l'UE pour le développement et l'approbation des médicaments biosimilaires.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré ses propres lignes directrices pour les médicaments biosimilaires (qu'elle appelle «produits biothérapeutiques similaires» ou SBP) et les anticorps monoclonaux biosimilaires, en vue de fournir des orientations aux agences réglementaires dans le monde. Ces lignes directrices de l'OMS intègrent bon nombre des principes scientifiques appliqués par l'AEM et ses comités scientifiques dans les lignes directrices de l'UE, les experts de l'UE ayant été étroitement associés à l'élaboration des lignes directrices de l'OMS.

L'AEM continue à partager avec d'autres organismes de réglementation à travers le monde la riche expérience acquise dans l'UE en matière de médicaments biosimilaires et prend part à divers forums internationaux tels que le Programme international des autorités de réglementation pharmaceutique.

Références

1. Agence européenne des médicaments: Similar biological medicinal products (lignes directrices générales). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
2. Agence européenne des médicaments: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Agence européenne des médicaments: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
5. Agence européenne des médicaments: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/ BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
6. Agence européenne des médicaments: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/ BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
7. Agence européenne des médicaments: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Page consultée le 6 mars 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Agence européenne des médicaments: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Page consultée le 14 mars 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, juin 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Page consultée le 10 avril 2017.
12. Commission européenne: Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires - Informations pour les patients. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Page consultée le 6 mars 2017.

Abréviations

AAM	Anticorps anti-médicament (<i>anti-drug antibody</i>)
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADR	Effet indésirable (<i>adverse drug reaction</i>)
AEM	Agence européenne des médicaments
BMWP	Groupe de travail sur les médicaments biosimilaires (<i>Biosimilar Working Party</i> , groupe de travail de l'AEM rassemblant des experts de l'UE dans le domaine des médicaments biosimilaires)
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , comité scientifique de l'AEM composé d'experts scientifiques de l'UE qui examinent et recommandent les autorisations de mise sur le marché)
DCI	Dénomination commune internationale
EPAR	Rapport européen public d'évaluation (<i>European public assessment report</i>)
FDA	Food and Drug Administration (autorité de réglementation des médicaments des États-Unis)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PASS	Étude de sécurité post-autorisation (<i>post-authorisation safety study</i>)
PD	Pharmacodynamique
PGR	Plan de gestion des risques
PK	Pharmacocinétique (<i>pharmacokinetics</i>)
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (<i>Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee</i> , comité scientifique de l'AEM composé d'experts de l'UE en matière de sécurité des médicaments)
PSUR	Rapport périodique actualisé de sécurité (<i>periodic safety update report</i>)
SBP	Produits biothérapeutiques similaires (similar biotherapeutic products), terme utilisé par l'OMS pour les médicaments biosimilaires)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (informations de prescription au niveau de l'Union)
Registre des PASS de l'UE	Registre de l'UE des études de sécurité post-autorisation
TGA	Therapeutic Goods Administration (autorité réglementaire australienne pour les médicaments)

Anticorps anti-médicament	Anticorps produits par le système immunitaire de l'organisme contre une substance active (en particulier une molécule de grande taille, comme une protéine). Les anticorps anti-médicament ciblant un médicament peuvent entraîner une perte d'efficacité du médicament ou des réactions immunologiques.
Bioéquivalence	Situation dans laquelle deux médicaments libèrent la même substance active dans l'organisme au même rythme et dans les mêmes quantités dans des conditions similaires.
Biosimilarité	Preuve d'une similarité élevée avec un médicament biologique de référence du point de vue de la structure chimique, de l'activité biologique et du profil d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité, fondée principalement sur des études de comparabilité exhaustives.
Biotechnologie	<p>Technologie qui utilise des systèmes biologiques, des organismes vivants ou des constituants d'organismes vivants (comme des gènes ou des enzymes) pour fabriquer un produit spécifique.</p> <p>Un médicament issu de la biotechnologie est souvent produit par insertion d'un gène dans des cellules, afin que celles-ci produisent la protéine souhaitée.</p>
Comparabilité	Comparaison directe d'un médicament biosimilaire avec son médicament de référence destinée à exclure toute différence significative entre eux du point de vue de la structure et de la fonction. Ce principe scientifique est utilisé régulièrement lorsqu'une modification est apportée au procédé de fabrication des médicaments issus de la biotechnologie, afin de garantir que la modification n'a pas d'incidence sur la sécurité ou l'efficacité.
DCI	Dénomination commune internationale, dénomination unique permettant d'identifier les substances actives. La liste des DCI, qui est reconnue à l'échelle mondiale et appartient au domaine public, est tenue à jour par l'OMS.
Effet indésirable	Événement médical non souhaité survenant à la suite de l'utilisation d'un médicament. Les effets indésirables suspectés sont ceux qui ont été signalés aux autorités, mais qui ne sont pas nécessairement provoqués par le médicament en cause.
Études pharmacodynamiques	Études portant sur les effets biochimiques et physiologiques d'un médicament dans l'organisme, y compris son mode d'action.
Études pharmacocinétiques	Études portant sur la manière dont un médicament est transformé par l'organisme, y compris son absorption, sa diffusion, sa biotransformation et son excrétion.
Extrapolation	Extension des données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'une indication thérapeutique pour laquelle le médicament biosimilaire a fait l'objet d'essais cliniques à une autre indication thérapeutique approuvée pour le médicament de référence.

* Les définitions contenues dans le présent document et dans le glossaire sont des descriptions, et non des définitions réglementaires.

Glycosylation	Modification d'une protéine après sa production, impliquant l'ajout de chaînes de glucides (sucre). Selon la quantité et le type de chaînes de glucides ajoutées, l'activité biologique peut être modifiée.
Interchangeabilité	Désigne la possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique.
Médicament de référence	Médicament biologique approuvé dans l'UE qu'une société mettant au point un médicament biosimilaire choisit comme point de référence pour la comparaison directe de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité.
Microhétérogénéité	Légère variabilité moléculaire entre substances biologiques en raison de la variabilité biologique naturelle et de légères variations des méthodes de production.
Modification post-traductionnelle	Modification d'une protéine après sa production, impliquant la fixation de molécules ou de chaînes telles que des phosphates ou des glucides (sucre).
Permutation	Le fait, pour le prescripteur, de remplacer un médicament par un autre médicament avec la même intention thérapeutique.
Pharmacovigilance	Activités visant à repérer et évaluer les effets indésirables et autres effets des médicaments en usage.
Procédure centralisée	Procédure d'approbation des médicaments qui repose sur une seule demande, une seule évaluation et, pour les demandes acceptées, une seule autorisation valable dans toute l'Union européenne. Elle est obligatoire pour certains types de médicaments, y compris les médicaments issus de la biotechnologie et les médicaments ciblant des affections spécifiques telles que le cancer, la neurodégénérescence et les maladies auto-immunes.
Rapport périodique actualisé de sécurité	Rapport qu'une société commercialisant des médicaments dans l'UE doit communiquer régulièrement (par exemple tous les six mois) aux autorités réglementaires et qui inclut les nouveaux cas déclarés d'effets indésirables suspectés des médicaments.
Spécifications	Limites d'acceptation pour des normes de qualité importantes qu'une substance active ou un produit fini doit respecter.
Substitution	Pratique consistant, pour le pharmacien, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur.
Technologie de l'ADN recombiné	Technologie qui consiste à combiner des séquences d'ADN qui n'existent pas naturellement, par exemple par l'insertion d'un gène en vue de produire un effet thérapeutique.



Agence européenne des médicaments

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Téléphone +31 (0)88 781 6000

Envoyer une question www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu