

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 16

INTERETS ECONOMIQUES ET ASPECT
REGLEMENTAIRE DES BIOSIMILAIRES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Jaouad AHAMROUNI
Né le 03 Juillet 1991 à Nador

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Biosimilaires – Réglementation – Pharmacovigilance – Interchangeabilité.

JURY

Mr. M. HASSAR

Professeur de Pharmacologie Clinique

PRESIDENT

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. H. RKAIN

Professeur de Physiologie

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
صديق
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAIDYounes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACHAïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANYZaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHIAbdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDAYahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAHYahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBIChafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBIAbdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
AnesthésieRéanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutiqueV.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies MétaboliquesDoyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- DirecteurCHIS
Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANELounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKIMounia

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMARALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANEMajid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANAFatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOUYoussef *
 Pr. BELMEJDOUBGhizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSIZakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJIZakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARIMina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISSMohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAHSamir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADASMalik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHIZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSIBadreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHILSaid
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMIFouad
Pr. ZARZURJamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

PrZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZIMoulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A ma chère mère

Pour l'affection, la tendresse et l'amour

dont tu m'a toujours entouré,

Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve,

Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds
d'amour, de respect et de reconnaissance.*

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner

bonne santé et longue vie...

A mon cher père

Tu m'as toujours

incité à étudier et à aller de l'avant.

Grâce à ta bienveillance,

à ton encouragement et à ta générosité,

j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme.

Toutes les encres du monde ne me suffisent pour t'exprimer

mon immense gratitude.

Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices.

Puisse le bon dieu te protéger et t'accorder longue vie.

A ma très chère sœur Fadoua

*En témoignage de l'attachement,
de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.*

*Je te dédie ce travail avec
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mon très cher frère Mohamed- Amine

*Tu es toujours pour moi
Un frère bien aimé que j'apprécie énormément.
Que tous tes rêves soient réalisés et que rien ne te manque je te
souhaite bonne chance.*

A mes grands parents

Que Dieu vous gardes et vous protèges

A mon amie Ahlam Ouali

Toute ma reconnaissance

À mes tantes et à mes oncles maternels

Merci pour votre inconditionnel soutien.

À mes tantes et oncles paternels

Avec affection et estime.

À tous mes cousins

Avec toute mon affection.

À tous les membres de ma famille.

*À mes amis qui me sont chers et dont je ne peux citer tous
les noms.*

Un grand merci à vous

*À tous ceux qui par leurs conseils et encouragements m'ont
aidée à mener à bien ce travail.*



Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Mohamed HASSAR
Professeur de Pharmacologie Clinique

*Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse, nous
en sommes touchés.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et
notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et
humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
gratitude.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Yahya CHERRAH
Professeur De Pharmacologie

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous
guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

À notre maître et Juge de thèse

Madame le professeur Hanan RKAIN

Professeur de physiologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger le jury de notre
thèse.*

*Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre
gentillesse et votre modestie.*

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie thérapeutique

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.

A madame Aicha BAMMOU

*Pharmacienne inspecteur à la direction de médicament et
de la pharmacie*

*JE vous offre ce travail comme symbole de remerciement et de respect
Pour le temps que vous m'avez consacré et vos aides et vos conseils au
cours de la réalisation de mon travail*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
BPCI	: Biologics Price Competition and Innovation
CBO	: Congressional budget office
CE	: Commission européenne
CHMP	: Comité des médicaments à usage humain
ECBS	: Comité d'experts de la standardisation biologique
CTD	: Common Technical Document
DCI	: Denomination commune internationale
EMA	: European Medicines Agency
EPI	: Etablissement pharmaceutique industriel
EPO	: Érythropoïétine
FDA	: Food and Drug Administration
FL	: Femtolitre
HBPM	: Heparines de bas poids moléculaire
ICH	: International Conference on Harmonisation
IMS	: Intercontinental marketing services
IRR	: Internal rate of return
KOL	: Key Opinion Leader
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
mab	: Monoclonal antibody
MUI	: Mili unité internationale

OMS	: Organisation mondiale de la sante
PAES	: Post-Authorisation efficacy studies
PASS	: Post-Authorisation Safety Study
PC	: Pharmacocinétique
PD	: Pharmacodynamique
PGR	: Plan de gestion de risque
RCP	: Resume caracteristique du produit
RMI	: Eaction médicamenteuse indésirable
SBP	: Similar biotherapeutic product
TCAM	: Taux de croissance annuel moyen
TRI	: Taux de rentabilité interne
UEG	: United european gastroenterology
UI	: Unite international
USD	: United states dollar

Liste des figures

Figure 1: Classification des produits biologiques	7
Figure 2: Etapes de production de médicament biologique.....	12
Figure 3: Les différents types d'anticorps monoclonaux	19
Figure 4: Les biobluckbusters et l'expiration de leurs brevets en Europe et aux Etats-Unis entre 2014 et 2019.	25
Figure 5: Exemples de l'Epoetin et Filgrastim et Somatropin.....	27
Figure 6: Les principaux pipelines des biosimilaires en cours de développement	29
Figure 7: EU5 + U.S. Les ventes de produits biologiques clés planifiées pour perdre la protection des brevets 2015-2020	30
Figure 8: Le marché adressable des médicaments biosimilaires dans les EU5 et aux États-Unis, de 2016 à 2020	30
Figure 9: L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU5 et États-Unis, pour 8 produits clés en 2015-2020	31
Figure 10: Volume des ventes des biosimilaires et des biologiques princeps entre 2013 et 2017 en Milliards USD	32
Figure 11: Principaux bioblockbusters (Chiffres d'affaires et dates d'expiration).....	34
Figure 12: Taux de rentabilité interne des biosimilaires versus une industrie pharmaceutique classique Figure :	35
Figure 13: Economies prévues avec l'utilisation des biosimilaires aux Etats-Unis	38
Figure 14: Coût et durée de développement des biosimilaires par rapport aux génériques	39
Figure 15: Risques et vitesse d'adoption des biosimilaires.....	42
Figure 16: Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication	57
Figure 17: Aperçu des directives de la FDA concernant les biosimilaires	81

Liste des tableaux

Tableau I: Terminologie des médicaments biosimilaires.....	6
Tableau II: Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique.....	8
Tableau III: Biosimilaires commercialisés au Maroc et leurs présentations	25
Tableau IV: Top global des 10 produits les plus vendus entre 2009 et 2015	26
Tableau V: Listes des recommandations ICH pour le développement et la fabrication des biomédicaments.....	56
Tableau VI: Guidelines de l'EMA concernant les biosimilaires	72



Sommaire

Introduction	1
Médicaments biologiques et biosimilaires: généralités	3
1. Généralité	4
2. Définitions :	4
2.1. Médicaments biologique	4
2.2. Médicaments biologique de référence	4
2.3. Le médicament biosimilaire	5
a. Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS)	5
b. Pour l'agence européenne du médicament (EMA).....	5
c. Pour la Food and Drug Administration (FDA).....	5
d. Pour le Maroc	6
3. Terminologie :	6
4. Classification des produits biologiques :	7
5. Différences biosimilaire/générique.....	8
6. Intérêt des médicaments biosimilaires	9
7. Les étapes clés de production d'un biomédicament ou d'un biosimilaire	10
8. Les spécificités moléculaires de biomédicament en biologie	13
9. Nouvelle génération de médicaments Biosimilaires.....	17
9.1. Protéines recombinantes et anticorps monoclonaux.....	17
9.2. Définition des anticorps monoclonaux et polyclonaux.....	17
9.3. Etudes en faveur des anticorps monoclonaux biosimilaires.....	19
Etats des lieux et modèle économique	21
1. Etat des lieux	22
1.1. Biosimilaires commercialisés au Maroc	22
1.2. Principales expirations des brevets biologiques entre 2014 et 2019.....	25
1.3. Top global des 10 produits 2009 / 2015.....	26
2. Pénétration des biosimilaires dans une sélection de pays européens (2013)	27
3. Modèle économique.....	28
3.1. Le marché mondial :	28
3.2. l'économie potentielle des biosimilaires	31
3.3. l'évolution du volume des ventes des biosimilaires et des biologiques au niveau mondial et prévisions pour 2017	32
4. Motivations et freins	32

4.1.	Motivations	33
a.	Chute des brevets	33
b.	Coût de développement réduit :	35
c.	Les marchés émergents.....	36
d.	Pressions sur la réduction des coûts	37
4.2.	Freins	38
a.	Coût d'entrée élevé.....	38
b.	Complexité d'expertise.....	39
c.	Essais cliniques	40
d.	Questions juridiques	40
e.	Stratégies de défenses des laboratoires innovants	40
5.	Segmentation des acteurs dans le marché des biosimilaires	43
5.1.	Les big biotech.....	43
5.2.	Les Big Pharmas	44
5.3.	Entreprises génériques des pays développés.....	45
5.4.	Entreprises des marchés émergents	46
5.5.	Groupes technologiques et électroniques.....	46
5.6.	Prestataires de services.....	47
	Réglementation des biosimilaires	48
1.	Le contexte juridique	49
1.1.	Le Maroc	49
1.2.	OMS	49
1.3.	Europe	50
1.4.	Etats-Unis	51
2.	Lignes directrices internationales	51
3.	Démonstration de la biosimilarité par l'exercice de comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence	58
3.1.	Démonstration de la similarité des attributs de Qualité	59
a.	Méthodes analytiques :	60
b.	Spécifications	61
3.2.	La comparabilité non-clinique et clinique selon les recommandations de l'OMS.....	61
a.	Évaluation non-clinique	61
b.	Évaluation clinique :	62

3.3.	Les études d'efficacité	66
3.4.	Sécurité.....	67
3.5.	Immunogénicité	67
4.	Quelle est la logique scientifique qui appuie l'extrapolation des indications ?.....	70
5.	Réglementation des biosimilaires au sein de l'union européenne.....	71
5.1.	Les autorités de santé	73
5.2.	Autorisation de mise sur le marché.....	73
5.3.	Evaluation des bénéfices et des risques	75
5.4.	Pharmacovigilance.....	76
5.5.	L'interchangeabilité	78
6.	Organisation mondiale de la santé.....	80
7.	Etats-Unis	80
7.1.	Les autorités de santé	82
7.2.	Autorisation de mise sur le marché.....	82
7.3.	Pharmacovigilance.....	82
7.4.	Interchangeabilité	83
8.	La réglementation des biosimilaires au Maroc.....	83
8.1.	Exigences spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biosimilaires.	85
8.1.1.	Les études de comparabilité	85
a.	Dossier relatif à la qualité pharmaceutique	85
b.	Dossier relatif a la sécurité (données non cliniques).....	86
c.	Dossier relatif à l'efficacité (données cliniques).....	86
8.1.2.	Information, traçabilité et étiquetage	89
a.	Information :	89
b.	Traçabilité et étiquetage :.....	89
Conclusion		91
Résumés		
Références		



Introduction

Après avoir connu une « révolution générique » qui a profondément bouleversé son modèle économique, les médicaments biosimilaires comptent emprunter le même chemin mais cette fois-ci avec plus de contraintes. Le biosimilaire est défini comme médicament similaire au médicament biologique de référence et non pas sa copie identique comme c'est le cas pour le générique. Leurs chemins ne paraissent pas sans risque surtout quand il s'agit des concurrents directs des bioblockbusters. Malgré cela ils sont en bonne forme et continuent à gagner des parts importantes du marché, un avenir florissant attend les biosimilaires, d'ici 2020, les brevets des 5 biomédicaments clés et à haut revenu, devraient tomber dans le domaine public.

Les biosimilaires attendent beaucoup des régimes de couverture et d'assurance maladie et des organismes payeurs pour soutenir l'évolution de la réglementation du marché des biosimilaires (politiques d'interchangeabilité et de substitution) dans le monde pour pouvoir pénétrer plus de marché et générer plus d'économie.

Les biosimilaires ont indéniablement un rôle à jouer sur l'offre mondiale des soins de santé où de nombreux besoins restent insatisfaits, en facilitant l'accès aux biothérapies et permettre des économies à profit des systèmes de santé en souffrance.

Cette thèse aura pour objectif dans un premier temps, de décrire les biomédicaments en général et les biosimilaires précisément et leurs principales différences avec les génériques, ainsi leurs enjeux économiques et le cadre réglementaire qui régisse leur introduction sur le marché.



*Médicaments biologiques
et biosimilaires: généralités*

1. Généralité

Il existe deux types de médicaments : les médicaments chimiques dits médicaments à petites molécules et les biomédicaments.

Un biomédicament est un médicament contenant un ou plusieurs principes actifs issus d'une ou plusieurs sources biologiques. Cette origine leur confère une plus grande complexité en comparaison avec les médicaments non biologiques. Le premier biomédicament mis sur le marché est l'insuline en octobre 1982.

Du fait de cette complexité de conception, le budget nécessaire au développement de ces biomédicaments ne cesse de s'accroître. L'intercontinental marketing services (IMS) health évalue le marché des biomédicaments à plus de 165 milliards de dollars en 2015. La réduction de ces dépenses de santé dans le domaine de la biotechnologie paraît prioritaire. C'est dans ce climat que viennent se développer les médicaments dits biosimilaires.

2. Définitions :

2.1. Médicaments biologique [1]

Un médicament biologique est défini comme un produit dont la substance active est produite à partir d'une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

2.2. Médicaments biologique de référence [2]

Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un

dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, d'efficacité et de sécurité.

2.3. Le médicament biosimilaire

a. Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS) [3]

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est similaire en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au médicament de référence.

b. Pour l'agence européenne du médicament (EMA) [4]

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est développé pour être similaire à un médicament biologique existant (le «médicament de référence »). Les biosimilaires sont à distinguer des génériques, qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leur médicament de référence ».

Un médicament biologique qui contient le même principe actif que le médicament de référence. Il doit démontrer une similarité en termes de qualité, d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité.

c. Pour la Food and Drug Administration (FDA) [5]

Un médicament biologique est biosimilaire à un médicament de référence si les données montrent qu'il est hautement similaire au médicament de référence avec quelques différences mineures sur les composants inactifs cliniquement et s'il n'existe aucune différence clinique en termes de sécurité, pureté et de puissance.

d. Pour le Maroc [6]

Est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne peut 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.

3. Terminologie : [7]

Maroc	Biosimilaire
Europe	Biosimilar (similar biological medicinal product)
OMS	Similar biotherapeutic product (SBP)
USA, australie, chine	Biosimilar
Japon, corée	Biosimilar product
Canada	Subsequent-entry biologic
Mexique	Biocomparable
Inde	Similar biologic

Tableau I: Terminologie des médicaments biosimilaires

4. Classification des produits biologiques :

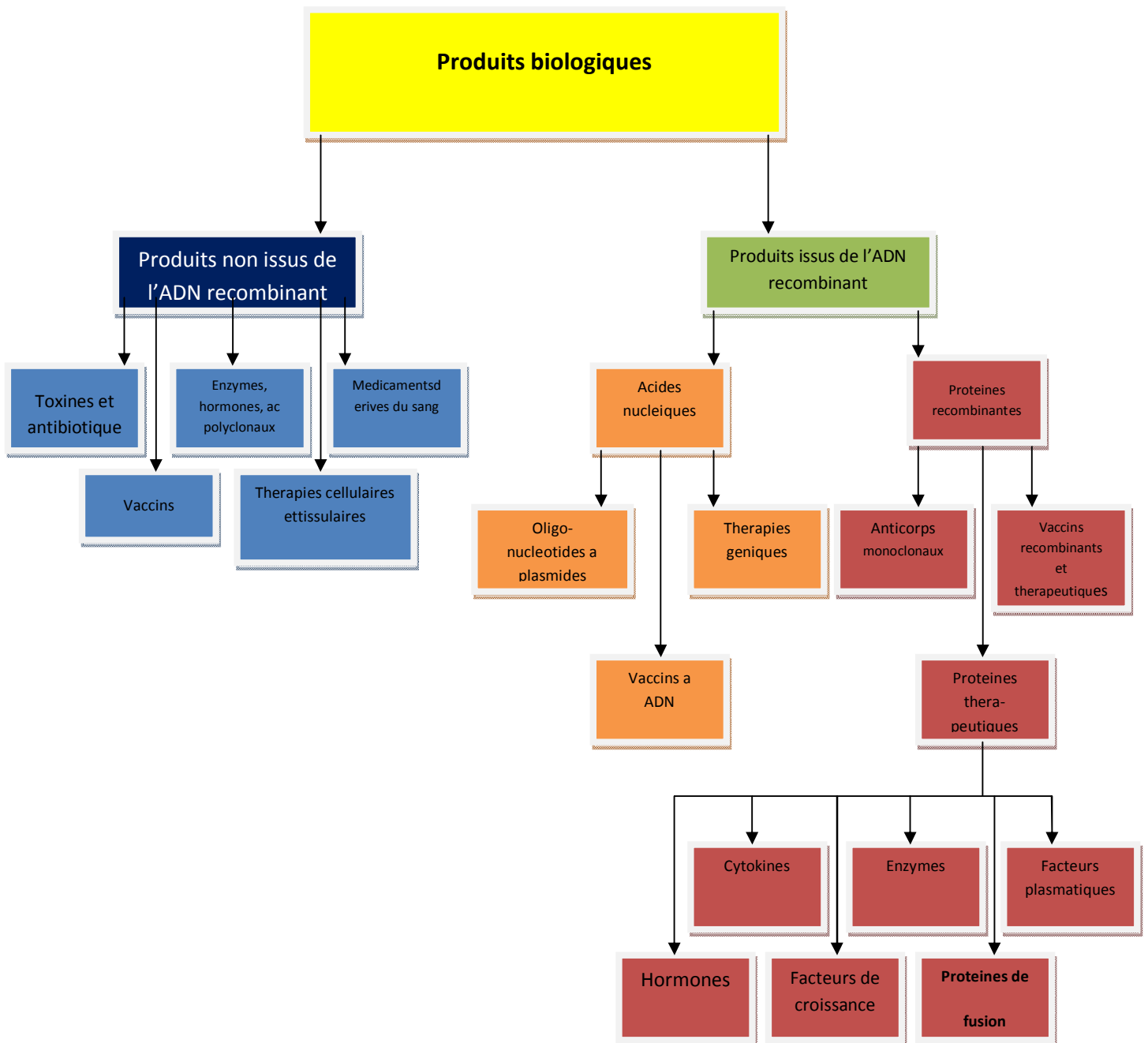


Figure 1: Classification des produits biologiques [8]

5. Différences biosimilaire/générique [9]

	Générique	Biosimilaire
Taille et structure	Le principe actif possède une structure simple et de petite taille.	Les médicaments biologiques sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes. Ils peuvent être de taille mille fois supérieure et possèdent une structure plus complexe.
Procédé de fabrication	Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes au laboratoire	Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique ; par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques.
Assurance qualité de produit	La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert en moyenne 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	La production de médicaments biologiques est complexe. Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.
Caractérisation	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée.	Structure complexe ; difficile à caractériser entièrement.
Stabilité	Généralement plus stable	De par leur nature protéique, les médicaments biologiques sont très sensibles aux changements d'environnement. Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.
Immunogénicité	Faible potentiel immunogène Les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	Fort potentiel immunogène Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire.
Coût de développement	Entre 1 à 4 M USD	Entre 50 à 100 M USD
Durée de développement	2 à 3 ans	7 à 8 ans
Stockage	En général à T ambiante	Entre 2 et 8 C° (réfrigérateur)

Tableau II: Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique

6. Intérêt des médicaments biosimilaires [10]

Le développement des médicaments issus de la biotechnologie est consécutif à l'évolution récente des connaissances en biologie. Ces médicaments, offrent une alternative et une meilleure prise en charge pour des domaines thérapeutiques où les molécules chimique n'ont pas trouvées succès tel que la cancérologie, la rhumatologie, les maladies métaboliques.

La concurrence stimule toutefois la performance et tend à faire baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des difficultés d'approvisionnement.

En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché des biosimilaires, cela va permettre de rendre le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock.

Parmi les avantages de mettre sur le marché des médicaments biosimilaires aussi, est de permettre la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants.

Grâce à leur moindre coût, les biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits. Enfin, le développement de ces médicaments permet également de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence.

7. Les étapes clés de production d'un biomédicament ou d'un biosimilaire [11] [12]

Le processus de fabrication des médicaments biologiques est généralement plus complexe que celui des médicaments synthétiques classiques. Les cellules génétiquement modifiées constituent les « ingrédients de base » de la plupart des médicaments biologiques. Cette grande complexité est notamment due aux éléments suivants :

- Masse moléculaire élevée
- Structure tridimensionnelle complexe
- Utilisation de systèmes cellulaires vivants (bactéries, levures, végétaux, etc.)
- Moins fiables et reproductibles que les méthodes chimiques
- Peuvent modifier de façon mineure les processus de fabrication et entraîner un changement important des caractéristiques cliniques
- Définition semi-complète de la totalité des propriétés physico-chimiques

Alors une extrême précision s'impose pour s'assurer de reproduire un produit identique, d'une fois à l'autre.

Sachant que les procédés de fabrication, le contrôle de la qualité et des variances sont la propriété du fabricant du produit d'origine. Cette information ne devient pas publique une fois le brevet expiré, si bien que l'entreprise qui souhaite fabriquer un biosimilaire devra développer ce produit de manière indépendante. Il est donc fort probable que le procédé de fabrication d'un biosimilaire ne soit pas en tous points identiques à celui du médicament d'origine et que le produit final soit semblable, mais tout de même différent.

Voici les principales étapes intervenant dans la fabrication des médicaments biologiques cas de système cellulaire bactérien :

- Identification de l'ADN du gène responsable de la protéine humaine
- Isolement ou synthèse du segment d'ADN souhaité
- Extraction d'ADN plasmidique dans une bactérie sélectionnée et scission
- Transfert du segment d'ADN humain dans le plasmide bactérien scindé
- Transfert du plasmide bactérien manipulé dans une nouvelle cellule bactérienne exempte de plasmide. Il en résulte une cellule bactérienne porteuse du code génétique servant à la synthèse d'une protéine humaine
- Culture et multiplication des cellules bactériennes
- Désagrégation des cellules bactériennes dès que la quantité de protéine humaine synthétisée est suffisante, puis extraction et purification de la protéine
- Réalisation des tests d'efficacité, de tolérance, de toxicité
- Une fois les tests positifs, mise à l'échelle (scale-up) du procédé de production
- Culture par fermentation dans des bioréacteurs
- Isolement et purification de la protéine afin d'obtenir la forme la plus pure possible
- Formulation du médicament
- Stockage et manipulation

La figure suivante résume les étapes clés de production des biomédicament

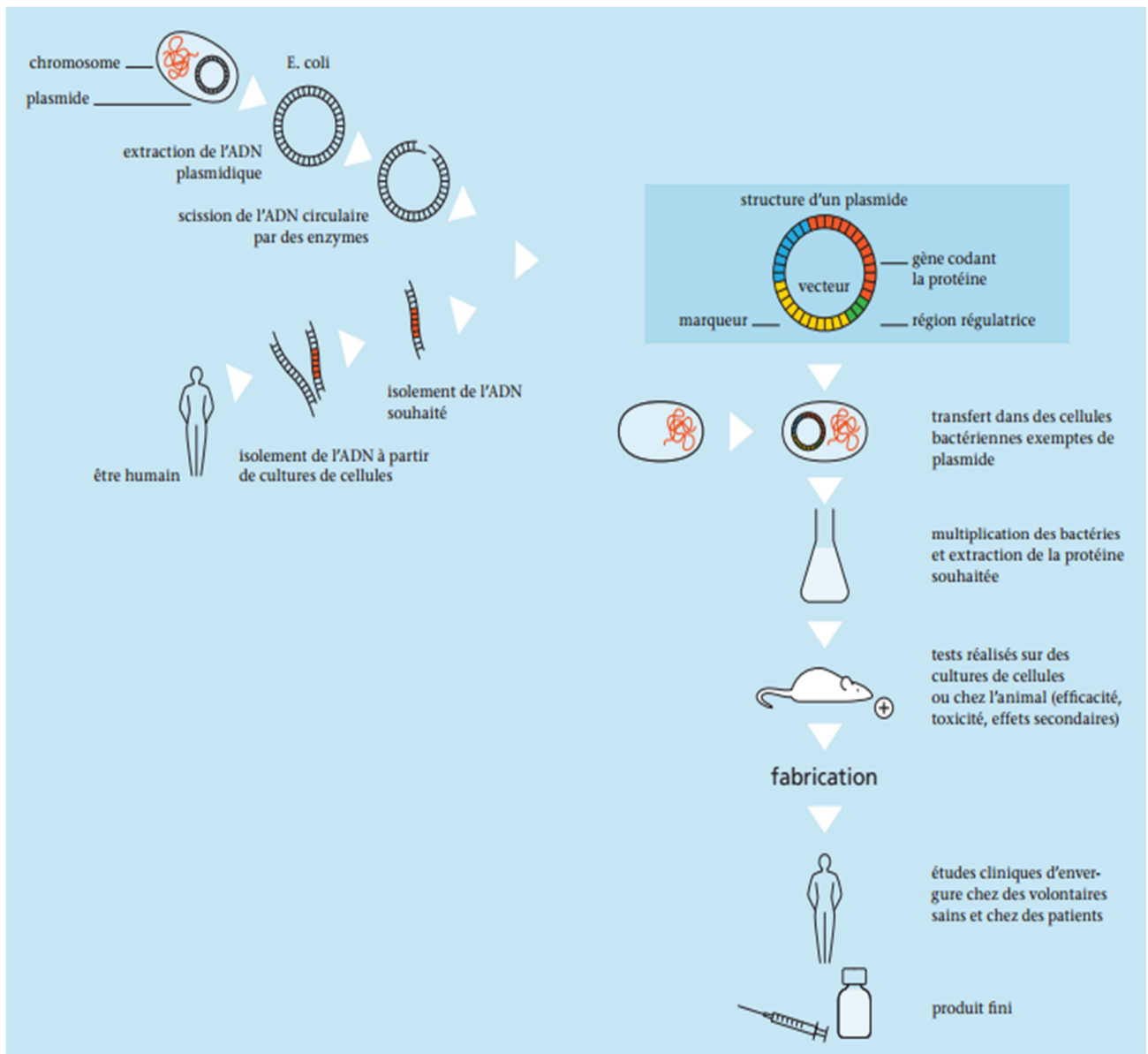


Figure 2: étapes de production de médicament biologique [13]

8. Les spécificités moléculaires de biomédicament en biologie

[14]

Les substances actives d'origine biologique présentent une série de caractéristiques tant au plan moléculaire que leur procédé d'obtention qui les distinguent des substances actives d'origine chimique.[15] En premier lieu, ce sont des macromolécules de masse moléculaire allant de plusieurs dizaines à la centaine de kilodaltons - à comparer à la masse moléculaire de l'aspirine de 180 daltons - soit des structures moléculaires de 20 à 800 fois plus complexes, non accessibles par chimie de synthèse et nécessitant le recours à une source biologique. Ces macromolécules sont essentiellement représentées par la classe des protéines (hormones, cytokines, facteurs de croissance, anticorps monoclonaux) avec quelques représentants de glycanes complexes (héparine, héparines de bas poids moléculaire [HBPM]). Elles ont une organisation spatiale en trois dimensions qui doit être conservée pour le maintien de l'activité biologique, alors que les molécules d'origine chimique sont de structure plane avec une flexibilité très réduite et contrainte. En sus de la structure moléculaire initiale, et notamment pour les protéines, il faut mentionner des attributs complémentaires (Phénomènes de glycosylation, sulfatation, amidation, ponts disulfures, etc.) qui complexifient encore la structure finale des substances biologiques d'intérêt. Ces modifications de structure interviennent au cours du processus de biosynthèse et vont conduire à une diversité/variabilité des molécules produites décrite sous le terme de « micro hétérogénéité ». En effet, au sein d'un lot de production, on retrouve des « isoformes » et des « variants », dont la répartition qualitative et quantitative sera naturellement variable, avec des limites de variabilité encadrées et contrôlées par la maîtrise des procédés.

Ainsi, le concept de « molécule unique », appliqué aux substances chimiques, ne peut pas s'appliquer aux substances biologiques, et il faut plutôt évoquer une « population moléculaire » de la molécule d'intérêt. Une grande partie des enjeux et défis des médicaments biologiques réside ainsi dans la maîtrise du profil moléculaire, de sa variabilité intrinsèque et de sa reproductibilité à chaque campagne de production. Cette constance dans le profil de qualité est importante car elle conditionne deux paramètres importants du profil clinique :

– Le profil d'efficacité et la réponse thérapeutique, dépendantes du respect de la structure tridimensionnelle de la molécule, du respect de son profil de glycosylation le cas échéant et globalement du maintien de ses attributs qualité. Ainsi, un profil de glycosylation différent ou une protéine mal glycosylée ou partiellement dégradée lors de la purification ou de la mise en forme pharmaceutique peut présenter une moindre efficacité qui pourrait ne pas être détectée par les méthodes analytiques appliquées lors des contrôles sur chaque lot de médicament.

– Le profil de sécurité, et surtout le risque de réaction immune : ces macromolécules sont des substances pouvant être immunogènes, ce d'autant que la molécule exogène diffère des motifs « du soi »... Le potentiel immunogène doit être vérifié lors de l'administration à l'Homme car toute réaction immune pourrait entraîner des effets indésirables allant de la perte d'activité (développement d'anticorps neutralisants) à des réactions d'intolérance (anaphylaxie, hypersensibilité notamment), même si l'apparition d'anticorps n'entraîne pas systématiquement une perte d'activité ou des réactions d'intolérance.

A cette immunogénicité intrinsèque, le plus souvent déjà largement documentée par l'expérience clinique acquise avec le médicament de référence, s'ajoute le risque d'une « néo-antigénicité » provoquée par l'apparition de nouveaux motifs antigéniques sur la molécule, suite à une modification du profil moléculaire, le plus fréquemment due à une réaction de dégradation ou de mauvaise conservation du médicament.

Ce risque ne peut pas toujours être détecté par les méthodes analytiques courantes mais sera en revanche détecté par l'organisme des patients traités, avec la possibilité d'induire une rupture de la tolérance immune, initialement développée vis à vis du médicament de qualité acceptable.

Par ailleurs, la source biologique d'où sont produites ou extraites ces substances biologiques est elle-même cause de variabilité dans le profil de qualité. En effet, le développement d'un biosimilaire suppose *de facto* la mise au point d'un nouveau procédé de fabrication qui peut lui-même varier sensiblement du procédé utilisé par le fabricant du médicament de référence : par exemple dans le cas des protéines recombinantes, le système d'expression et notamment la lignée cellulaire génétiquement modifiée ou encore les conditions opératoires et milieux de culture ou temps de contact. Peuvent aussi être modifiées les conditions d'extraction ou de purification fixées par le nouveau producteur en fonction de son expérience et de sa maîtrise dans le génie des procédés biologiques.

Comme précisé plus haut, ces différences dans le procédé de production peuvent éventuellement avoir des conséquences notables sur le profil qualité, qu'il faudra valider en termes d'impact sur les profils d'efficacité et de tolérance.

Un dernier élément à prendre en compte est celui de la difficulté à caractériser, analyser et contrôler les nombreux paramètres de qualité qui décrivent et vérifient, pour chaque lot de production, le profil de la « population moléculaire » décrite ci-dessus.

Le contrôle avant libération de chaque lot de médicament destiné à l'usage clinique doit s'attacher à valider ces différents attributs qualité, qualitativement et quantitativement. Une seule méthode analytique est insuffisante à contrôler la totalité du profil et il va falloir utiliser, comme le précise la définition européenne « une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques... ».

Ce d'autant que malgré les progrès des méthodes d'analyses, certaines parties de la molécule restent inaccessibles à l'analyse des méthodes utilisées en routine et à la détection de petites différences qui auraient pu intervenir ponctuellement d'un lot de production à un autre notamment. Ces différents éléments conduisent à considérer que chaque lot présente une certaine « variabilité intrinsèque » qui ne peut être ni prédite ni vérifiée, et que seule la maîtrise du procédé permet de garantir que la variabilité inter-lot n'excédera pas une certaine limite. Cette problématique d'analyse se retrouve également dans l'exercice de « comparaison » des profils de qualité du médicament de référence et du médicament biosimilaire.

En résumé, une substance biologique se distingue, par rapport à une substance d'origine chimique, par sa structure complexe et micro-hétérogène, son procédé de production et par la complexité des méthodes de contrôle à mettre en œuvre. Tous ces facteurs de complexité aboutissent à un niveau de « variabilité » entre les lots, qu'il faut pouvoir maîtriser afin de s'assurer de

l'absence d'impact sur le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi lorsque le médicament de référence ou son biosimilaire est administré au patient.

9. Nouvelle génération de médicaments Biosimilaires

Les investissements requis pour produire des molécules biologiques sont extrêmement lourds, mais le retour sur investissement est important: le prix de vente des anticorps monoclonaux s'élevait en moyenne à 8000 dollars le gramme en 2009 et entre 2000 et 20000 dollars le gramme pour les 15 principaux anticorps monoclonaux vendus. D'où l'intérêt de développer des anticorps monoclonaux biosimilaires.[16]

9.1. Protéines recombinantes et anticorps monoclonaux

Une protéine recombinante est une protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié génétiquement. [17] Les protéines recombinantes peuvent être purifiées et utilisées à des fins thérapeutiques, industrielles ou pour des activités de recherche. Les anticorps constituent les protéines recombinantes les plus utilisés [18]

Ce sont des molécules de nature protéique appartenant au système immunitaire. Ils sont utilisés pour neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. Cette spécificité est l'intérêt majeur de l'utilisation des anticorps.

9.2. Définition des anticorps monoclonaux et polyclonaux

▪ Anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont identiques et produits par une même cellule. Les anticorps monoclonaux sont très largement utilisés en biologie et en médecine, en tant qu'outils de diagnostic ou à des fin

thérapeutiques. Les anticorps monoclonaux utilisés à titre de traitement médicamenteux ont une Dénomination Internationale Commune se terminant par « mab », acronyme de « monoclonal antibody ».

La faible durée de vie des plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps, a été pendant longtemps un obstacle à la production d'anticorps monoclonaux *in vitro*. Les anticorps étaient alors obtenus *in vivo* après injection d'un antigène donné chez l'animal. Cette méthode coûteuse et peu fiable ne permettait de produire qu'une faible quantité d'anticorps, souvent contaminés par des impuretés. [20]

Il s'agit d'injecter l'antigène à un animal, qui après quelques semaines, subit un prélèvement des cellules de la rate. Ces cellules renferment les plasmocytes producteurs des anticorps dirigés contre l'antigène cible. Ces plasmocytes sont alors fusionnés *in vitro* avec des cellules tumorales ayant la propriété de se multiplier indéfiniment : les myélomes. Les cellules hybrides obtenues (« hybridomes ») sont sélectionnées puis multipliées dans un milieu de culture approprié. Elles produisent ainsi des anticorps monoclonaux, purs et en quantités importantes.

Le génie génétique permet aujourd'hui de synthétiser des anticorps monoclonaux exploitables en phase clinique. Toutefois, la plupart de ces anticorps sont produits à partir de cellules de rongeurs (souris, rat, hamster, lapin), augmentant ainsi le risque de déclencher une réaction immunitaire chez le patient. Pour éviter cela, des anticorps chimériques « humanisés » sont produits par génie génétique en substituant les parties de l'anticorps de l'espèce d'origine par des fragments humains.

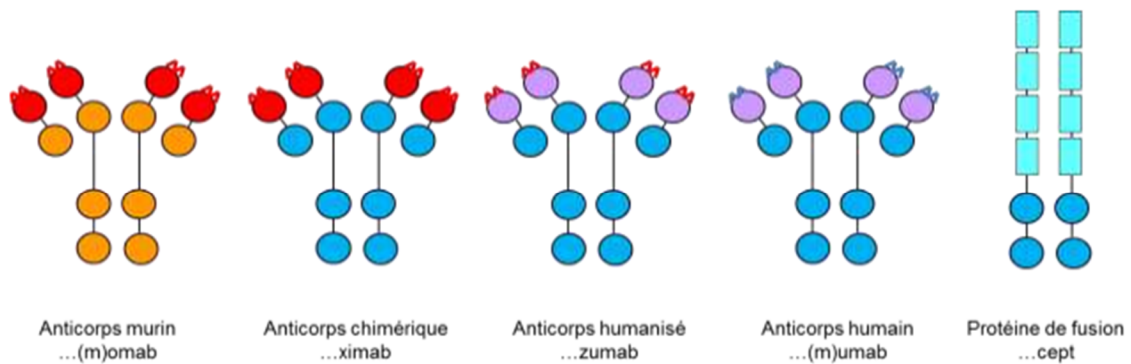


Figure 3: Les différents types d'anticorps monoclonaux [21]

▪ **Anticorps polyclonaux :**

Les anticorps polyclonaux sont un mélange hétérogène d'anticorps produits par des cellules différentes. La sensibilité et la spécificité de ces anticorps sont ainsi très différentes les unes des autres [19]

9.3. Etudes en faveur des anticorps monoclonaux biosimilaires

Les nouvelles données présentées lors de l'édition 2016 de la semaine de l'UEG (United European Gastroenterology) indiquent que le passage de l'infliximab de référence à l'infliximab biosimilaire (CT-P13) n'est pas inférieur au traitement continu avec le produit référence REMICADE® et que les patients peuvent effectuer cette transition en toute sécurité. [22]


L'étude clinique, parrainée par le gouvernement norvégien, comprenait environ 500 patients dans 40 sites en Norvège, qui présentaient un état stable avec un traitement à l'infliximab pendant au moins six mois. Les patients étaient atteints de maladies inflammatoires chroniques : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite psoriasique ou le psoriasis en plaques chronique. [22]

Environ la moitié des patients sont passés à l'infliximab biosimilaire de Celltrion Healthcare (CT-P13) et les résultats montrent que l'efficacité et l'innocuité sont comparables entre ce groupe et celui des patients qui sont restés au REMICADE® de référence. Les résultats indiquent également que la période nécessaire pour étudier l'arrêt de la prise du médicament était pratiquement identique pour les deux groupes. [22]

REMSIMA® a été comparé à REMICADE® dans une étude principale (étude Planetra) incluant 606 patients adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu soit REMSIMA®, soit REMICADE®, en association avec du Méthotrexate pendant 30 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'évolution des symptômes. Après 30 semaines de traitement, REMSIMA® s'est avéré aussi efficace que REMICADE®, avec environ 60 % des patients ayant répondu au traitement par l'un ou l'autre des médicaments.

Une étude supplémentaire (étude Planetas) a également été menée, incluant 250 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, pour montrer que REMSIMA® produit des taux de principe actif dans le corps qui sont comparables à ceux du médicament de référence.

Ces études ont pu éliminer toute incertitude à propos de l'infliximab biosimilaire et a ouvert la porte à cette alternative pour but de générer des économies importante les années à venir.



*Etats des lieux
et modèle économique*

1. Etat des lieux

1.1. Biosimilaires commercialisés au Maroc [23]

SPECIALITE	DOSAGE	FORME	PRESENTATION	EPI	DCI
BINOCRIT	10000 UI/ML	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	1000 UI/0,5ML	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	20000 UI/0,5ML	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	2000 UI/1ML	Solution injectable en seringue	Boite de 1	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	30000 UI/0,75M L	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	3000 UI/0,3ML	Solution injectable en seringue	Boite de 1	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	40000 UI/1ML	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	4000 UI/0,4ML	Solution injectable en seringue	Boite de 6	Novartis pharma	Epoetine alpha
BINOCRIT	5000 UI/0,5ML	Solution injectable en seringue	Flacon de 10 ml	Novartis pharma	Epoetine alpha
BIOSULIN		Suspension injectable	Flacon de 10 ml	polymedic	Insuline humaine biogenetique isophane biphasique
BIOSULIN N	100 UI	Suspension injectable	Flacon de 10 ml	polymedic	Insuline humaine biogénétique isophane
BIOSULIN R	100 UI	Solution injectable	Flacon de 100 ml	polymedic	Insuline humaine biogénétique
CLAIRYG	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 100 ml	Hemolab pharma	Immunoglobuline humaine normale
CLAIRYG	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 20 ml	Hemolab pharma	Immunoglobuline humaine normale
CLAIRYG	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 200 ml	Hemolab pharma	Immunoglobuline humaine normale
CLAIRYG	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 400 ml	Hemolab pharma	Immunoglobuline humaine normale
CLAIRYG	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 50 ml	Hemolab pharma	Immunoglobuline humaine normale

Intérêts économiques et aspect réglementaire des biosimilaires.

EPOTIN	4000UI	Solution pour usage parentéral	Boite de 10 flacons de 1 ml	Novopharma	Erythropoïétine
EPOTIN	2000UI	Solution pour usage parentéral	Boite de 10 flacons de 1 ml	Novopharma	Erythropoïétine
GRAN	34 MUI (33,6MUI)	Poudre lyophilisée+solvant	Boite de 1 flacon et une seringue pré-remplie	Genpharma	Lenograstim
INTERFERON ALPHA 2A	3 MUI	Poudre pour préparation injectable	Boite de 1 FL	Genpharma	Interferon alpha 2a
INTERFERON ALPHA 2A	4,5 MUI	Poudre pour préparation injectable	Boite de 1 FL	Genpharma	Interferon alpha 2a
INTERFERON ALPHA 2A	9 MUI	Poudre pour préparation injectable	Boite de 1 FL	Genpharma	Interferon alpha 2a
INSULET 30/70	100 UI/ML	Suspension injectable	Boite de 1 cartouche de 3 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
INSULET 30/70	100 UI/ML	Suspension injectable	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
INSULET MIX 30	100 UI/ML	Suspension injectable	Flacon de 10 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique isophane biphasique
INSULET N	100 UI/ML	Suspension injectable	Boite de 1 cartouche de 3 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
INSULET N	100 UI/ML	Suspension injectable	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
INSULET NPH	100 UI/ML	Suspension injectable	Flacon de 10 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique isophane
INSULET R	100 UI/ML	Suspension injectable	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
INSULET RAPIDE	100 UI/ML	Solution injectable	Flacon de 10 ml	Sothema	Insuline humaine biogénétique
NIVESTIM	12 MU	Solution pour injection ou perfusion	Boite de 5 seringues pré-remplie de 0,2 ml	Pfizer	Filgrastim
NIVESTIM	30 MU/0,5 ML	Solution pour injection ou perfusion	Boite de 5 seringues pré-remplie de 0,5 ml	Pfizer	Filgrastim
NIVESTIM	48 MU/0,5 ML	Solution pour injection ou perfusion	Boite de 5 seringues pré-remplie de 0,5 ml	Pfizer	Filgrastim

Intérêts économiques et aspect réglementaire des biosimilaires.

OCTAGAM10 %	100 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 100 ml	Saham pharma	Immunoglobuline humaine normale
OCTAGAM10 %	100 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 200 ml	Saham pharma	Immunoglobuline humaine normale
OCTAGAM10 %	100 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 50 ml	Saham pharma	Immunoglobuline humaine normale
OCTAGAM10 %	100 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 100 ml	Saham pharma	Immunoglobuline humaine normale
OCTAGAM10 %	50 MG/ML	Solution pour perfusion	Flacon de 200 ml	Saham pharma	Immunoglobuline humaine normale
POTEX	1000 UI	Lyophilisat	Boite de 1 flacon avec seringue pré-remplie	Genpharma	Epoetine alpha
POTEX	2000 UI	Lyophilisat	Boite de 1 flacon avec seringue pré-remplie	Genpharma	Epoetine alpha
POTEX	3000 UI	Lyophilisat	Boite de 1 flacon avec seringue pré-remplie	Genpharma	Epoetine alpha
POTEX	4000 UI	Lyophilisat	Boite de 1 flacon avec seringue pré-remplie	Genpharma	Epoetine alpha
POTEX	10000 UI	Lyophilisat	Boite de 1 flacon avec seringue pré-remplie	Genpharma	Epoetine alpha
REMSIMA	100 MG	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	Boite d'un flacon	Promopharm	Infliximab
WOSULIN	30/70 100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 1 cartouche de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogenetique isophane biphasique
WOSULIN	30/70 100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 3 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogenetique isophane biphasique
WOSULIN	30/70 100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogenetique isophane biphasique
WOSULIN N	100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 1 cartouche de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique isophane
WOSULIN N	100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 3 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique isophane

WOSULIN N	100 UI/ML	Suspension injectable cartouche	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique isophane
WOSULIN R	100 UI/ML	Solution injectable en cartouche	Boite de 1 cartouche de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique
WOSULIN R	100 UI/ML	Solution injectable en cartouche	Boite de 3 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique
WOSULIN R	100 UI/ML	Solution injectable en cartouche	Boite de 5 cartouches de 3 ml	Polymedic	Insuline humaine biogénétique
ZARZIO	30MU/0,5 ML	Solution injectable pour perfusion	Boite de 5 seringues	Novartis pharma	Filgrastim
ZARZIO	48 MU/0,5 ML	Solution injectable pour perfusion	Boite de 5 seringues	Novartis pharma	Filgrastim

Tableau III: Liste des biosimilaires commercialisés au Maroc et leurs présentations [23]

1.2. Principales expirations des brevets biologiques entre 2014 et 2019 [24]

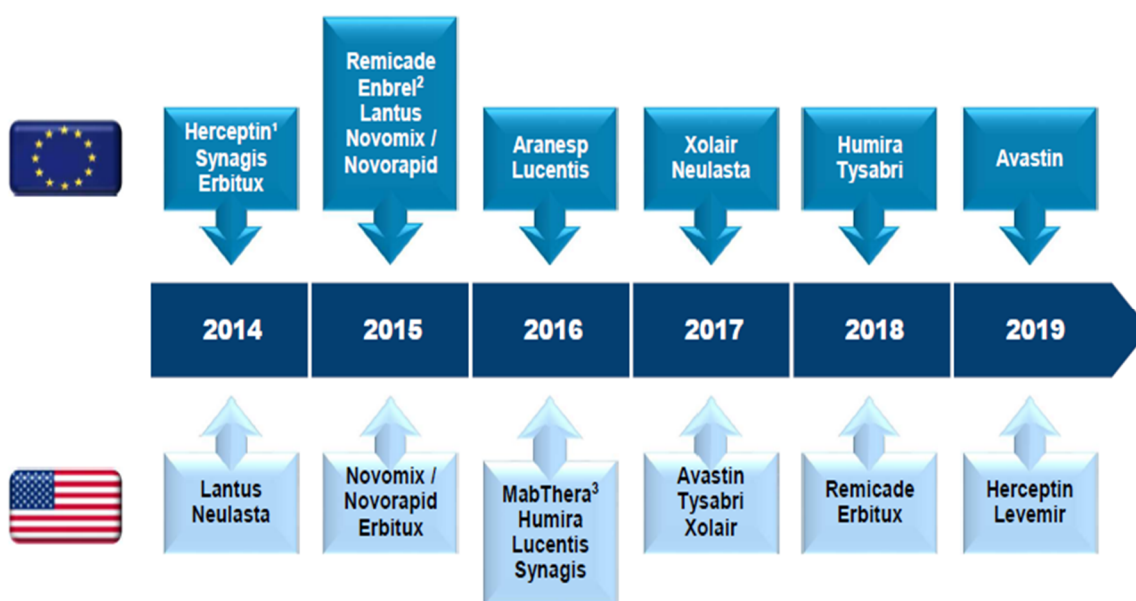


Figure 4: Les biobluckbusters et l'expiration de leurs brevets en Europe et aux Etats-Unis entre 2014 et 2019.

1.3. Top global des 10 produits 2009 / 2015 [25]

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA	HARVONI
2	PLAVIX	PLAVIX	PLAVIX	CRESTOR	SERETIDE	LANTUS	HUMIRA
3	NEXIUM	SERETIDE	SERETIDE	HUMIRA	CRESTOR	ABILIFY	LANTUS
4	SERETIDE	NEXIUM	NEXIUM	NEXIUM	ENBREL	SERETIDE	ENBREL
5	SEROQUEL	SERQUEL	CRESTOR	LIPITOR	NEXIUM	ENBREL	CRESTOR
6	ENBREL	CRESTOR	SEROQUEL	ENBREL	ABILIFY	CRESTOR	REMICADE
7	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	REMICADE	REMICADE	REMICADE	SERETIDE
8	ZYPREXA	REMICADE	ENBREL	PLAVIX	LANTUS	NEXIUM	SOVALDI
9	CRESTOR	HUMIRA	REMICADE	ABILIFY	CYMBALTA	SOVALDI	MABTHERA
10	SINGULAR	ZYPREXA	ZYPREXA	LANTUS	MABTHERA	MABTHERA	AVASTIN

Small molecule products
 Biologic products

Tableau IV: Top global des 10 produits les plus vendus entre 2009 et 2015

2. Pénétration des biosimilaires dans une sélection de pays européens (2013) [26]

La pénétration des biosimilaires en volume est encore limitée dans la plupart des pays européens mais elle augmente de plus en plus vite chaque année

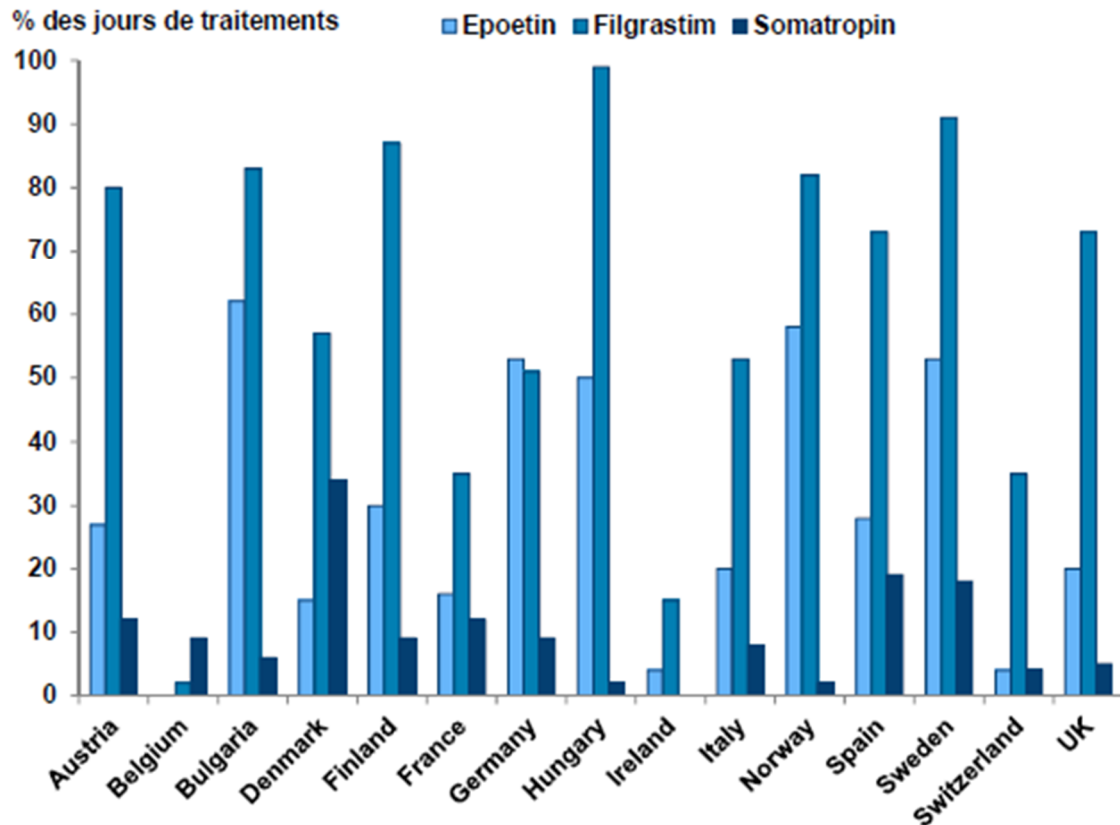


Figure 5: Exemples de l'Epoetin et Filgrastim et Somatropin [26]

3. Modèle économique

Comme les médicaments biologiques jouent un rôle plus important dans les soins aux patients à travers un nombre croissant de domaines de la maladie, l'émergence de médicaments biosimilaires apporte la promesse de nouvelles sources de valeur. La perspective d'options plus abordables qui sont sans danger et efficace ouvre des opportunités pour les systèmes de santé pour élargir l'accès aux produits biologiques pour plus de patients, de libérer des ressources pour l'investissement dans de nouveaux domaines, et porter secours aux budgets de soins de santé qui fait pression.

La réalisation de ce potentiel est ni facile, ni assuré. Le manque d'uniformité entre les pays de l'UE à titre d'exemple qui ont eu accès aux médicaments biosimilaires pendant presque une décennie suggère les éléments sous-jacents d'atteindre le plein potentiel de médicaments biosimilaires qui ne sont pas bien compris au niveau politique, ni mis en œuvre de manière efficace à un niveau pratique.

3.1. Le marché mondial :

Le marché mondial des médicaments biologiques devrait dépasser 390 milliards USD d'ici 2020, par lequel les produits biologiques de temps représenteront jusqu'à 28% en valeur du marché mondial des produits pharmaceutiques. Les médicaments biosimilaires ont donc un rôle plus important à jouer. Par compétition avec les médicaments biologiques originaux à travers une gamme croissante de domaines thérapeutiques, les biosimilaires permettent aux parties prenantes - y compris les payeurs, les médecins et les patients - de bénéficier d'un plus grand choix en ce qui concerne les options de traitement.

En 2020, les biosimilaires ont le potentiel d'entrer sur les marchés pour un certain nombre de produits biologiques clés qui ont les ventes actuelles de plus de 40 milliards d'euros. Les économies potentielles cumulées aux systèmes de santé dans les cinq principaux marchés de l'Union européenne (UE) et aux États-Unis, à la suite de l'utilisation de biosimilaires, pourrait dépasser 50 milliards d'euros au total au cours des cinq prochaines années et atteindre jusqu'à 100 milliards d'euros.

Notamment, près de 50 biosimilaires distincts sont actuellement en développement et entraîneront probablement une place de marché très concurrentiel au cours des cinq prochaines années. Cela représente un important potentiel inexploité [27].

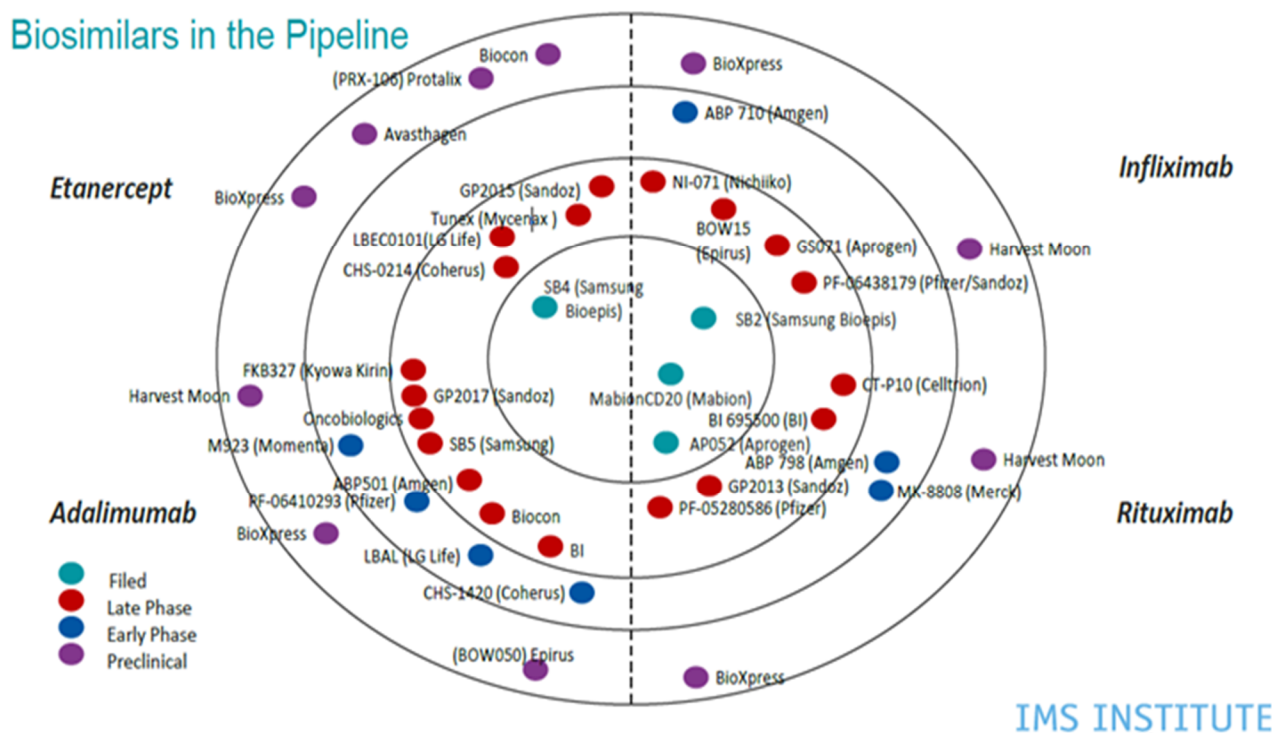


Figure 6: Les principaux pipelines des biosimilaires en cours de développement [27]

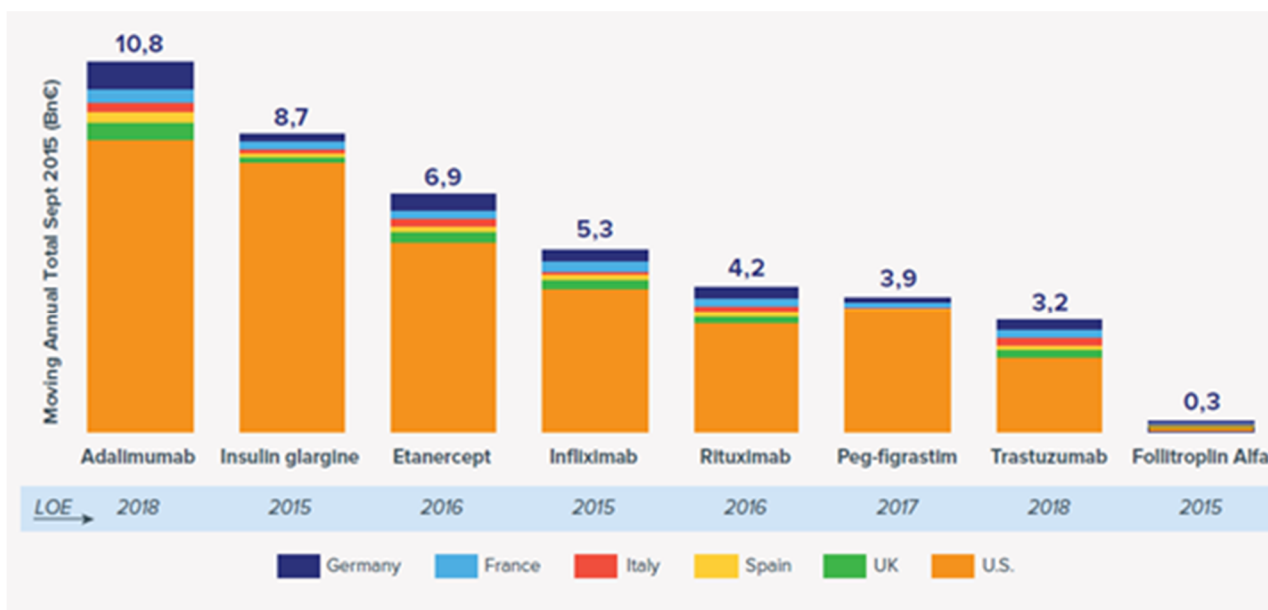


Figure 7: EU5 + U.S. Les ventes de produits biologiques clés planifiées pour perdre la protection des brevets 2015-2020[28]

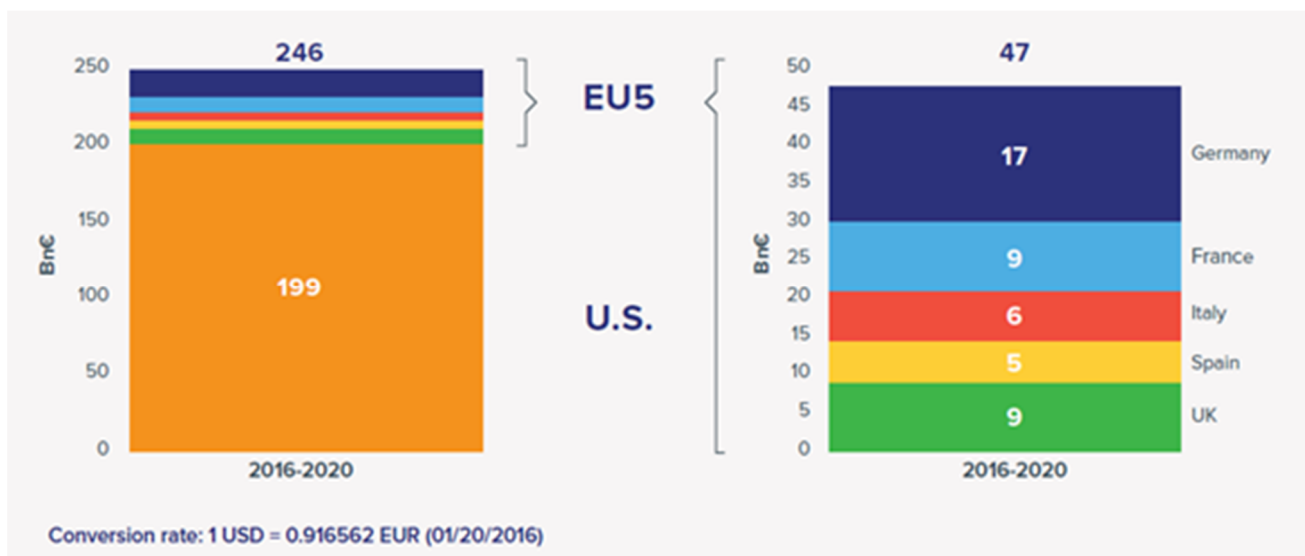


Figure 8: Le marché adressable des médicaments biosimilaires dans les EU5 et aux États-Unis, de 2016 à 2020[28]

3.2. l'économie potentielle des biosimilaires [27]

Le potentiel est clair. Une réduction de 30% du prix par jour de traitement pour huit produits biologiques clés qui devraient perdre l'exclusivité en 2016-2020, grâce à une concurrence biosimilaire sur le marché pourraient donner lieu à des économies cumulées pour les systèmes de santé européens d'environ 15 milliards d'euros au cours des cinq prochaines années.

Les économies cumulées au cours des cinq prochaines années dans l'UE et aux États-Unis combinés pourraient varier de 49 à 98 milliards d'euros (voir la **figure 11**).

L'ampleur des économies réelles réalisées dépend de l'élaboration et de la mise en œuvre des politiques de toutes les parties prenantes du système de santé.

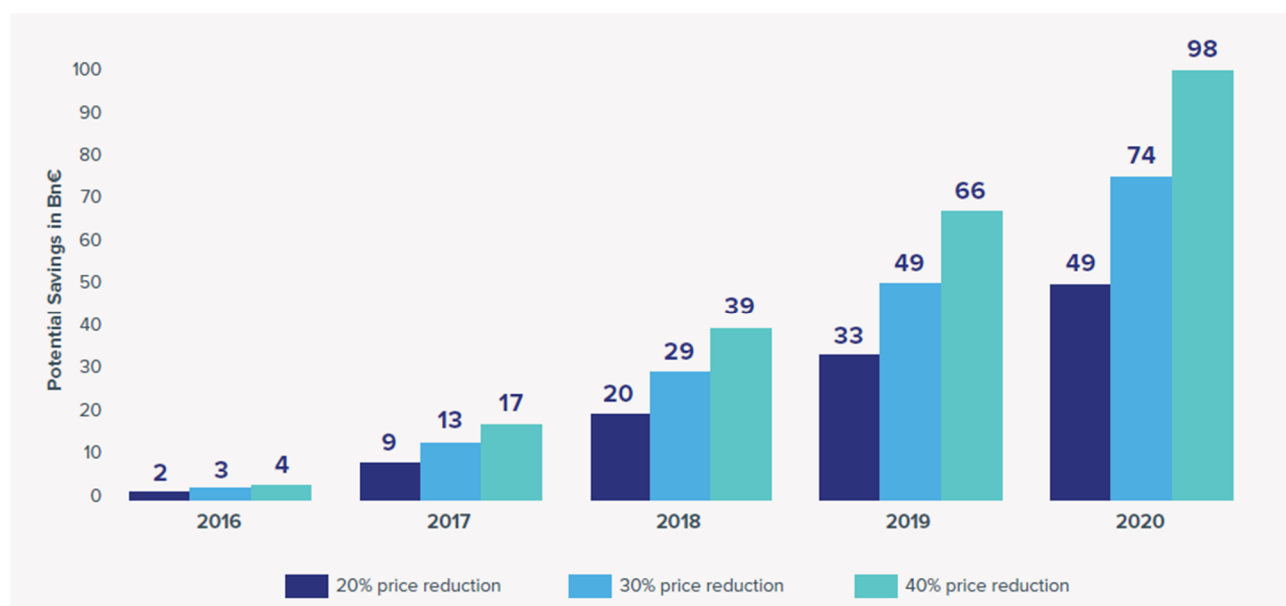


Figure 9: L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU5 et États-Unis, pour 8 produits clés en 2015-2020 [28]

3.3. l'évolution du volume des ventes des biosimilaires et des biologiques au niveau mondial et prévisions pour 2017 [29]

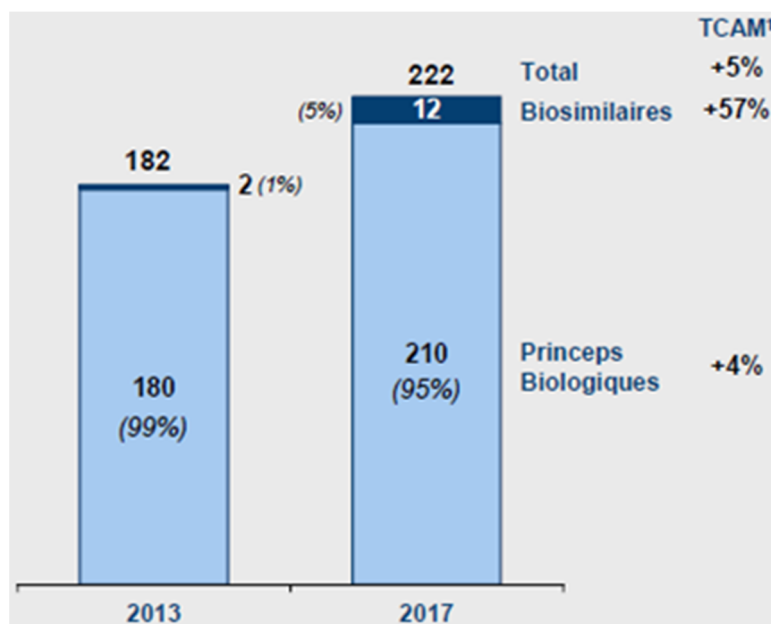


Figure 10: Volume des ventes des biosimilaires et des biologiques princeps entre 2013 et 2017 en Milliards USD

4. Motivations et freins

Les biosimilaires franchissent des pas en avance avec beaucoup de sérénité et de confiance malgré que plusieurs barrières empêchent leur bon décollage, leur pénétration aux marchés est fortement proportionnelle à des politiques de santé et d'adoption qui varie d'un pays à l'autre.

Plusieurs obstacles font face devant la progression des produits biosimilaires sur le marché à savoir les coûts d'entrée sur le marché très élevés des essais cliniques pertinents à mettre en œuvre, les problèmes d'immunogénicité, les questions juridiques, les coûts relatifs au marketing et à la commercialisation, les stratégies de défenses des laboratoires détenteurs des

brevets et enfin l'absence de substitution automatique. Mais au contraire les biosimilaires sont motivés par d'autres facteurs non négligeables tel que les pressions sur la réduction des dépenses de santé exercées par les autorités de santé afin de réaliser des économies sur le long terme d'une part, les brevets de bioblockbusters qui tomberont dans le domaine public d'ici 2020 d'autre part, et enfin les budgets limités dans les marchés des pays émergents qui favoriseront le développement des biosimilaires comme des alternatives plus abordables et rentables que les médicaments biologiques de référence.

4.1. Motivations

a. Chute des brevets [30] [31]

Malgré l'incertitude qui règne autour des médicaments biosimilaires, il existe cependant d'énormes opportunités commerciales. En chiffre, le montant global des ventes des médicaments biologiques était de 170 milliards US\$ en 2012 et il est estimé à plus de 200 milliards US\$ pour 2016.

D'ici 2020, il est estimé que plus de 100 milliards US\$ de ventes de biomédicaments verront l'expiration de leurs brevets. Entre 2009 et 2019, seulement aux US, plus de 50 milliards US\$ de la valeur du marché des biologiques tombera dans le domaine public. A titre d'exemple, Genentech (Roche) risque de perdre plus de 10.7 milliards US\$ de ventes avec l'expiration des brevets de ses 3 produits phares, à savoir AVASTIN®, HERCEPTIN® et RITUXAN®.

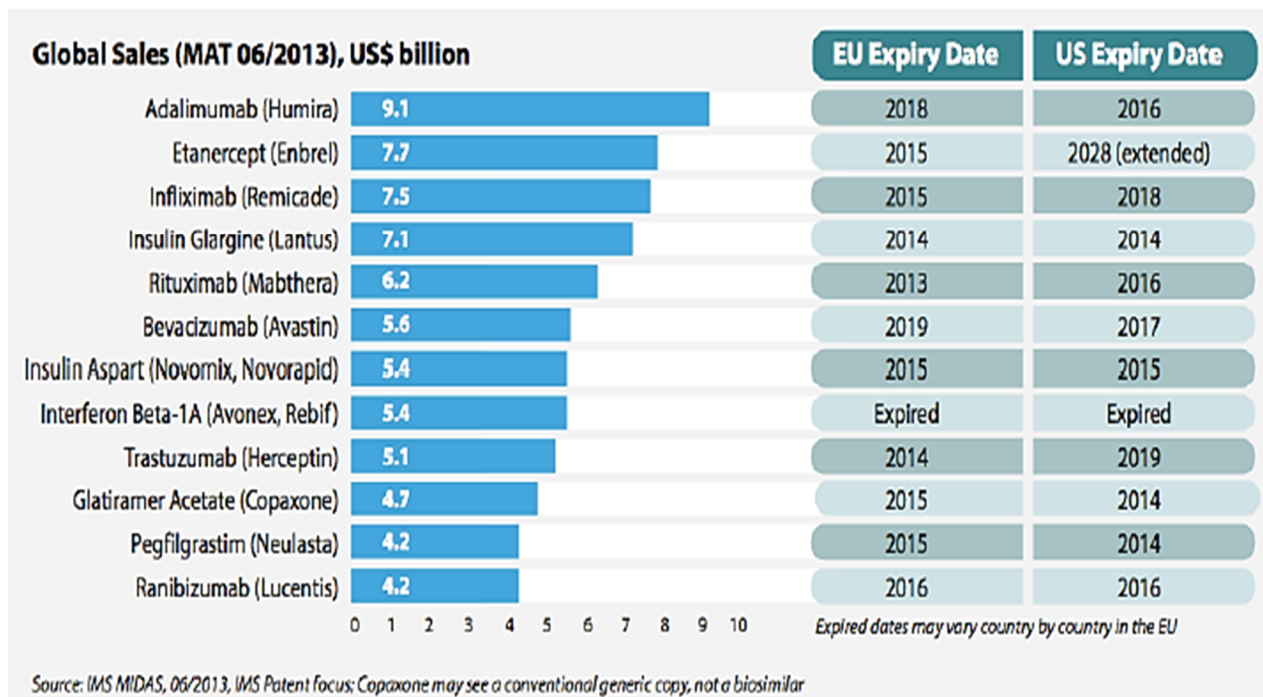


Figure 11: Principaux bioblockbusters (Chiffres d'affaires et dates d'expiration) [32]

b. Coût de développement réduit :

Une des motivations clé pour le développement des biosimilaires réside dans le fait qu'il s'agit d'une alternative de soins abordable par rapport aux biomédicaments originaux. Ceci est amplement du au fait de la réduction des essais cliniques, ce qui conduit donc à une augmentation de l'accès aux soins à haute valeur ajoutée pour les patients [33]

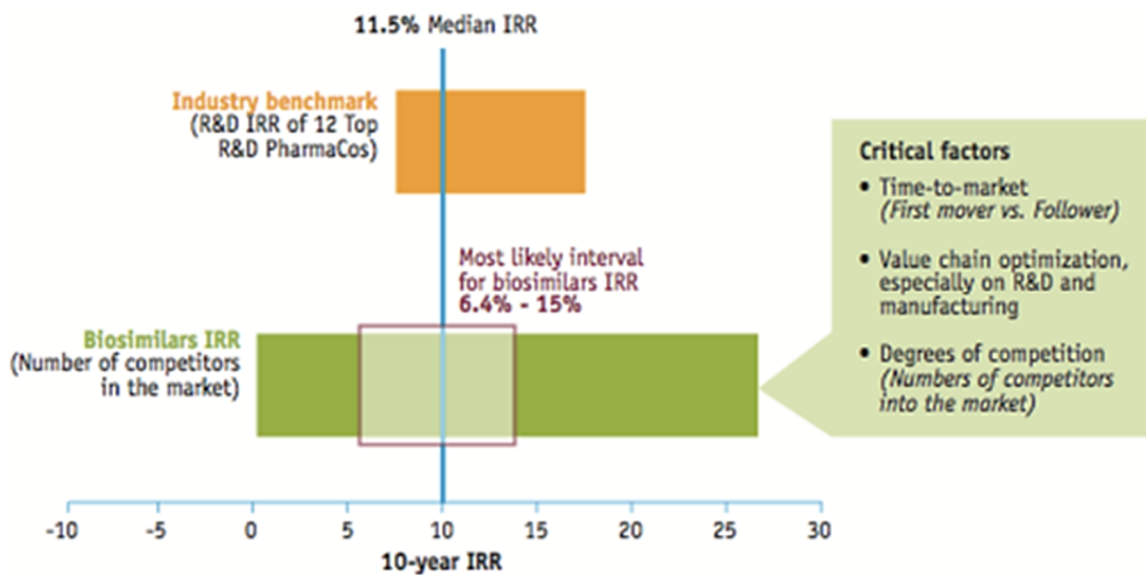


Figure 12: Taux de rentabilité interne des biosimilaires versus une industrie pharmaceutique classique Figure : [34]

Malgré les risques importants, le retour attendu d'investir dans les biosimilaires pourrait égaler ou dépasser les rendements de référence de la R&D de l'industrie pharmaceutique classique. En effet, simuler le taux de rentabilité interne potentiel d'un investissement dans un projet biosimilaire à comparer à un projet pharmaceutique classique pourrait effectivement donner un TRI (ou IRR) plus important (entre 6,4% et 15%) que développer un nouveau biomédicament de marque (TRI = 11,5%). Par ailleurs, les biosimilaires peuvent répondre aux stratégies des différents profils d'entreprises, comme cela a été démontré par

l'engagement dans ce secteur par différents acteurs, à savoir les laboratoires innovants, les firmes génériques ou encore d'autres acteurs de l'industrie. Ces nouvelles thérapies offrent une source de rendements financiers à long terme, une opportunité d'aborder le problème de la diminution de la productivité des pipelines et une base pour la construction de nouvelles plateformes R&D pour l'avenir. [35]

c. Les marchés émergents

De manière aussi toute importante, les biosimilaires vont permettre l'accès aux soins pour les marchés émergents à croissance très rapide (Brésil, Chine, Inde etc.) où de nouveaux segments de patients sont faciles à pénétrer. L'énorme potentiel des marchés émergents est une réelle motivation et pour beaucoup d'entreprises une raison d'investir dans les biosimilaires malgré les hautes barrières financières à court terme [35]

A ce jour, les fabricants de biosimilaires visent principalement ces marchés émergents en pleine croissance, car contrairement à l'Europe, le Japon ou encore les USA, la réglementation concernant ces produits n'est encore pas très bien établie. Les AMM sont donc plus faciles à obtenir et notamment grâce aux faibles exigences concernant la conduite des essais cliniques. Nous retrouvons principalement des petites entreprises qui n'ont pas les ressources et les capacités exigées pour commercialiser des biosimilaires dans des marchés régulés comme l'Europe ou les USA. Les produits seront certes moins chers, cependant, il subsiste tout de même un risque non négligeable pour les patients [36].

d. Pressions sur la réduction des coûts

Les médicaments biologiques continuent à épuiser les budgets des autorités et des systèmes d'assurances, selon une étude de la firme d'assurances Green Shield Canada, leur part de marché s'élevait à 11,3% en 2009-2010, et augmente d'année en année à un taux de croissance annuel moyen de 12,1%. Une croissance qui n'est pas prête de s'essouffler, puisqu'environ 6000 médicaments attendent présentement leur tour et font l'objet d'études cliniques. Ils étaient seulement 1200 en 2005 selon une analyse de la firme Reuters-Newport.

- Si ces médicaments occupent un espace grandissant, c'est parce que les firmes pharmaceutiques en tirent un fort prix. Pour profiter des médicaments ENBREL®, REMICADE®, ou HUMIRA®, il en coûtait en 2010 pour chaque patient de 19 700\$ à 35 700\$ selon Express Scripts. Des coûts qui ont catapulté les trois médicaments sur la liste des meilleurs vendeurs en 2010 et qui ont permis aux entreprises propriétaires de générer chacune 6 milliard USD net de bénéfice.

- Face à cette conjoncture les autorités espèrent mieux avec l'arrivée des biosimilaires sur le marché pour alléger les charges de ces organismes payeurs.

- En 2008, le Congressional Budget Office (CBO) a estimé que les Américains réaliseront des économies cumulées de plus de 25 milliards USD d'ici 2018 par l'utilisation des biosimilaires

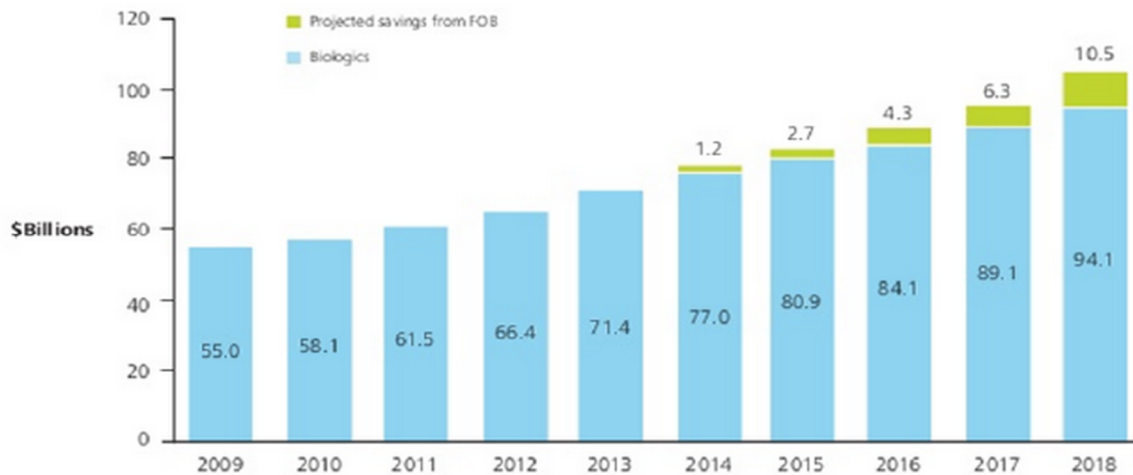


Figure 13: Economies prévues avec l'utilisation des biosimilaires aux Etats-Unis

D'après les mêmes prévisions, la pénétration des biosimilaires devrait atteindre 10% du marché des biologiques aux USA d'ici 2018. [38]

4.2. Freins

a. Coût d'entrée élevé

Le coût et la durée de développement de biosimilaires sont bien supérieurs à ceux des produits génériques et leurs probabilités de succès bien plus faibles. Actuellement, les coûts de production d'un biosimilaire sont estimés aux alentours de 100 millions d'euro pour une seule indication. Pour les produits ayant plusieurs indications, comme les thérapies utilisées en oncologie, les coûts de développement d'un biosimilaire pourraient être bien plus élevés si la FDA, l'EMA ou encore les médecins exigeaient des essais cliniques pour chaque indication.

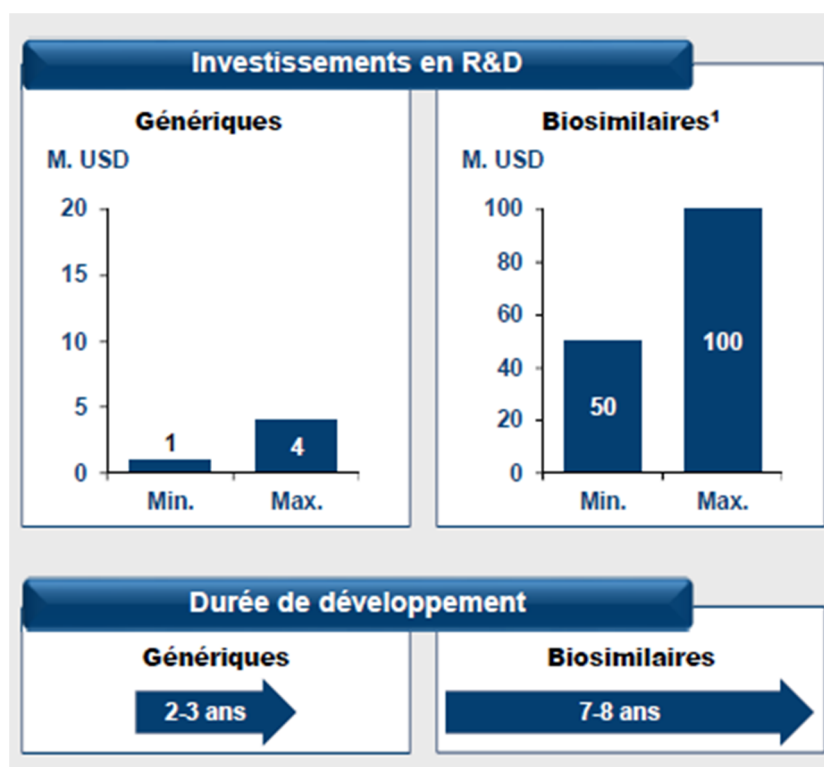


Figure 14: Coût et durée de développement des biosimilaires par rapport aux génériques [93].

b. Complexité d'expertise

Réaliser un produit biosimilaire suffisamment uniforme semble difficile et onéreux et nécessite même une plateforme technique ultra sophistiqué et un niveau considérable d'expertise et d'excellence, c'est l'une des barrières à franchir et un challenge à relever pour toute entreprise qui désire s'investir. C'est la raison pour laquelle on a recours ces dernières années à des différentes alliances et qui permettront à ces entreprises de devenir des compétiteurs plus solides dans un domaine de produit pas comme les autres. [39]

c. Essais cliniques

Convaincre des patients pour s'engager dans des essais cliniques semble une chasse au trésor surtout lorsque il s'agit de pathologies lourdes et chroniques, la réglementation qui encadre ses essais devient plus en plus rigoureuses dans les pays développées ce qui oriente les industries pharmaceutiques vers les pays en voie d'émergence tels que l'inde et la Malaisie qui semble le nouveau eldorado pour les industries pharmaceutiques.

d. Questions juridiques

Les biosimilaires prennent beaucoup plus de temps à se développer du fait de procédures d'autorisation complexes et d'un très fort degré d'exigence en matière de preuves de qualité, d'efficacité et de sécurité. [40]

e. Stratégies de défenses des laboratoires innovants [41] [39]

Voyant que les biosimilaires pénètrent petit à petit sur le marché et viennent accrocher les parts du marché de leurs médicaments de référence, les laboratoires innovants mettent en place des stratégies de Lifecycle Management pour limiter la pénétration des biosimilaires sur le marché. Pour se défendre, ces entreprises ne décident pas d'entrer dans le secteur des biosimilaires, mais plutôt de développer des versions améliorées de leurs premières générations de produits biotechnologiques, que l'on appelle des « biobetters » ou « biosupérieurs ». Ces secondes générations de produits ont subi quelques modifications, une pegylation par exemple, ou tout autre changement dans la formulation permettant de réduire la fréquence des programmes d'administration, d'améliorer la praticité d'administration ou bien d'être plus sûrs. Les laboratoires innovants désirent amener sur le marché de tels produits

afin d'obtenir des extensions de brevets, obtenir une nouvelle exclusivité et donc d'établir ces biobetterts comme des standards de soins. D'autres stratégies pour limiter la pénétration de biosimilaires incluent une réduction des prix, la protection des brevets, les extensions de brevets, mais aussi les secrets de fabrication.

Nous pouvons citer l'exemple de Roche qui est actuellement en train de développer une nouvelle formulation sous-cutanée du MabThera®, l'obinituzumab (GA 101) qui réduirait le temps d'injection de 2,5 heures à 5 minutes. [42]

La FDA a désigné cette nouvelle thérapie comme une avancée technologique. Ce médicament pourrait bien être commercialisé avant l'arrivée du biosimilaire du RITUXAN®.

Le laboratoire Amgen a lui aussi rencontré un franc succès avec le lancement de ses biobetterts ARANESP® et NEULASTA®, versions de seconde génération des médicaments EUPOGEN® et NEUPOGEN® respectivement. De façon plus durable, les laboratoires innovants ont établi de très fortes relations avec les médecins, les KOLs et les patients, basées sur des services, des développements cliniques ainsi que des investissements. Ces éléments représentent un véritable frein auquel les biosimilaires devront s'affronter.

La disponibilité d'un biosimilaire supérieur de seconde génération pourrait significativement diminuer la demande pour un biosimilaire inférieur de première génération. En outre, un prix proche du biosimilaire de seconde génération par rapport à celui de première génération pourrait aider le médicament biologique de référence à garder le contrôle du marché. Par exemple, NEULASTA®, version de seconde génération du NEUPOGEN®

(Filgrastim) a un coût de cycle de traitement unique de 3400 USD par rapport à Neupogen® qui est de 6000 USD. Cela représente environ 40% de réduction. Les biosimilaires ne pourront pas rivaliser avec de tels biobetter si leur rabais n'excède pas 30%.

Les litiges au niveau des brevets, tout particulièrement aux USA, où la législation requiert une divulgation des informations relatives au brevet de la part du fabricant de biosimilaires, peut aussi retarder ou dissuader l'entrée des biosimilaires sur le marché.

Pour conclure, ce que nous pouvons retenir avec les stratégies mise en place par les laboratoires innovants avec le développement des biobetter, sont que les coûts et les risques relatifs au développement des biosimilaires sont plus proches de ceux d'un médicament de marque innovant. Cependant, les revenus potentiels semblent moins élevés pour justifier l'investissement.

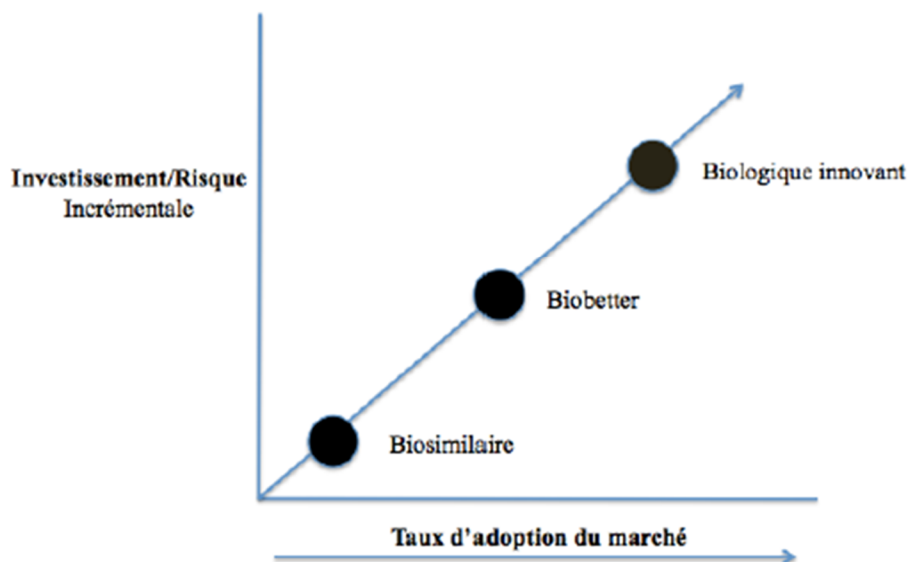


Figure 15: Risques et vitesse d'adoption des biosimilaires [43]

- Pour ce qui est risque d'investissement les biologiques ont moins de risques d'investissement par rapport aux biobetter.

- Les biosimilaires ont un taux d'adoption plus faible que les biobetter cela est dû à la méfiance et les patients de leur efficacité.

- Les biobetter peuvent compter sur leur innovation pour pénétrer le marché plus rapidement.

Malgré tous les freins au développement des biosimilaires, il existe tout de même beaucoup de motivations et notamment celle de réaliser des économies pour les patients ainsi que pour les organismes payeurs. Les acteurs potentiels dans ce nouveau marché sont des entreprises majoritairement situées aux Etats-Unis. Ce pays sera donc déterminant de la croissance et le succès des biosimilaires. [44]

5. Segmentation des acteurs dans le marché des biosimilaires

Les analystes distinguent les acteurs selon leurs pouvoir d'innovation et leurs capacités biologique ainsi leurs positionnements dans le marché en 5 grands profils de société : les big biotech, les big pharma « *biotechisées* » et les groupes des génériqueurs en progression, les groupes technologiques et électroniques et en fin les sociétés prestataires de services.

5.1. Les big biotech

Sont des groupes comme Amgen, AbbVie, et Novo Nordisk. Ils enregistrent plus des trois quarts de leur chiffre d'affaires dans les biologiques.

Abbvie, installée à Chicago, avec 20 milliards de dollars de chiffre d'affaires et a dégagé 1,8 milliard de bénéfices nets en 2014.

- **HUMIRA® de Abbvie** a augmenté son chiffre d'affaires de 2011 à 2015, générant 7,9 milliards de dollars des US en 2011 et 14 milliards de dollars 2015. Aux États-Unis, Abbvie a dépensé 120 millions de dollars USA en publicité pour HUMIRA® en 2014. [45]

- **AMGEN** : avec ses blockbusters NEULASTA® (4,4 milliard USD de ventes en 2013),

ENBREL® (8,9 milliards USD), ARANESP® (1,9 milliards USD) et EPOGEN® (1,9 milliards USD)[46]

Le pipeline d'Amgen comprend notamment 11 programmes en phase III, dont quatre en cours de revue réglementaire. L'anti-cholestérol Evolocumab, le traitement contre les maladies cardiovasculaires Ivabradine, le Trebananib contre le cancer des ovaires et le Talimogene dans le traitement du mélanome métastatique pourraient faire prochainement leur entrée sur le marché. Pour 2015, Amgen a réalisé un chiffre d'affaires compris entre 20,8 et 21,3 Milliards USD.[47]

5.2. Les Big Pharmas

Malgré l'arrivée tardive de ces acteurs les big pharmas (Pfizer, Merck, Boehringer Ingelheim etc) Bénéficient de leur expertise avec les médicaments brevetés et leurs ressources financières solides et d'une très forte relation avec les différents acteurs du système de santé (médecins, patients, organismes payeurs), pour l'enregistrement, le marketing et les ventes de leurs futurs biosimilaires. Ces entreprises se sont maintenant engagées sur les biomédicaments. À l'exemple de Sanofi qui est passé de 15 % de son chiffre d'affaires dans les biomédicaments en 2011 à 40 % en 2015

- Novartis est le leader dans ce marché grâce à sa filiale Sandoz
- l'acquisition de l'indienne Shantha biotech par sanofi lui permet un bon positionnement dans les marchés émergents grâce à ses vaccins et EPO.
- L'acquisition d'hospira par Pfizer semble un autre exemple de la forte volonté des big pharmas à s'imposer dans les biosimilaires.
- Certaines décident de développer leurs produits en interne, comme Pfizer et Boehringer Ingelheim.

5.3. Entreprises génériques des pays développés

Un challenge celui qui attend les leaders de génériques des pays développés tel que Sandoz (Novartis), Teva, Stada, Hospira et Mylan qui croient à leur savoir-faire dans le domaine des génériques pour développer et commercialiser des biosimilaires.

Elles travaillent actuellement sur des secondes générations d'anticorps monoclonaux.

Avec un pas en avance bien calculé à titre d'exemple, Mylan vient d'acquiescer début novembre des droits exclusifs de développement et de commercialisation du médicament biosimilaire MABTHERA® sur tout le marché européen et les Balkans. C'est le polonais Mabion qui a cédé ses droits à la filiale irlandaise Mylan Ireland Limited. MABTHERA® (à base de rituximab) est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD20 exprimée par certains lymphocytes B et prescrit dans le traitement de certains lymphomes. [48]

Novartis par sa filiale de génériques Sandoz, va pratiquement tripler son offre de produits biosimilaires sur le marché d'ici 2020, pariant sur ces copies de traitements du cancer et du système immunitaire pour tailler des croupières

à ses rivaux. Le groupe suisse, compte commercialiser à cet horizon huit biosimilaires, contre trois actuellement, à mesure que les brevets des originaux tombent dans le domaine public. [49]

5.4. Entreprises des marchés émergents

Ils considèrent la concurrence légitime, à condition qu'il y ait quelque chose en face c'est le cas des entreprises des marchés émergents tels que l'Inde, le Brésil et la Chine ... qui profitent pleinement des mesures réglementaires allégées et une faible base de protection des brevets, pour donner exemple d'excellence. *« J'ai beaucoup d'idées et je n'aurai sans doute pas le temps de toutes les appliquer, mais le plus important pour moi aujourd'hui reste que chaque citoyen dans ce pays puisse se soigner »* C'est par cette initiative que Kiran Mazumdar-Shaw, PDG de géant indien Biocon rentre en compétition, Après des années de recherche, sa société de biopharmacie, Biocon, vient en effet de mettre sur le marché un anticancéreux à un prix défiant toute concurrence. Il s'agit d'un « biosimilaire » de Trastuzumab, un traitement produit par la firme suisse Roche. Son coût : 25% moins cher que l'original.

Et l'Alzumab, un traitement contre le psoriasis 50 % moins cher que les médicaments similaires. [50]

5.5. Groupes technologiques et électroniques

Dans un secteur de forte attractivité les géants de technologie et l'électronique se voient séduits par la demande d'un marché fertile c'est le cas de Samsung, le géant coréen veut devenir le numéro 1 dans la fabrication de biomédicaments. En 2011, le groupe annonçait un investissement de 18 milliards d'euros dans la santé et l'énergie sur les dix ans à venir. Entre 2011 et

2015, le Coréen a injecté 2,74 milliards de dollars dans Samsung Biologics, développe aujourd'hui treize biosimilaires, dont six ont un potentiel de revenus énorme. Ils concernent les trois domaines les plus investis par l'industrie pharmaceutique: l'immunologie, le diabète, et l'oncologie.

Samsung Bioepis a déjà soumis cinq biosimilaires à L'Agence européenne des médicaments pour un prochain lancement sur le marché. Deux copies de médicaments contre l'arthrite rhumatoïde ont été approuvées pour le moment. Et outre-Atlantique, Samsung Bioepis a soumis en mai son biosimilaire du REMICADE[®] (médicament contre la polyarthrite rhumatoïde, produit par Janssen Biologics, dont le brevet est tombé l'année dernière) aux États-Unis. Des données qui montrent la forte volonté de ces nouveaux arrivés. [51]

5.6. Prestataires de services

Finalement d'autres acteurs dans ce marché forment des sociétés prestataires de services qui travaillent en partenariat avec les grosses entreprises pharmaceutiques porteuses de projets pour leurs faciliter des services de développement clinique, comme le développement des médicaments, la pharmacologie clinique, les essais cliniques, du consulting en affaires réglementaires ou encore le remboursement. [52]



*Réglementation
des biosimilaires*

1. Le contexte juridique

Comme tout médicament, les biosimilaires sont soumis à un cadre réglementaire spécifique nous allons aborder le contexte juridique sur le plan national et mondial régi par l'Organisation Mondiale de la Santé, sur le plan européen et américain.

1.1. Le Maroc

Le médicament biosimilaire est défini par le décret n° 2-14-841 publié le 5 août 2015 de ministère de la santé et qui encadre la voie administrative de son autorisation de mise sur le marché qui ne se diffère pas de celui des autres médicaments mais avec des exigences spéciales et rigoureuses notamment en matière des essais de comparabilité de la matière première, les procédés de fabrication et les essais précliniques et cliniques avec le médicament de référence qui doivent être selon les normes et les directives de l'OMS et les ICH concernant le médicament biosimilaire.

1.2. OMS

Pour assurer la qualité globale, la sécurité et l'efficacité des médicaments biologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) via son Comité d'experts de la standardisation biologique (CESB). Prévoit et établit des normes et des directives mondialement reconnues pour l'évaluation de ces produits. Comme ils peuvent servir de base pour la fixation des exigences nationales de chaque pays pour la production, le contrôle de la qualité et de la réglementation générale des médicaments biologiques.

En outre, les normes internationales sont des outils essentiels pour l'évaluation de l'activité des médicaments biologiques dans le monde. [53]

1.3. Europe

L'Union Européenne (UE) a été la première à développer un cadre réglementaire solide pour l'autorisation des biosimilaires. En 2001, la réglementation des médicaments a été codifiée par le biais de la directive 2001/83/CE [54]. En 2003, la Commission européenne a conclu que les procédures existantes pour l'autorisation des médicaments basés sur des applications allégées ne seraient pas appropriées pour les médicaments biologiques.

La Commission a donc modifiée l'annexe I de la directive 2001/83/CE et a créé une procédure d'autorisation pour la commercialisation des biosimilaires. La procédure, qui s'applique aux médicaments issus de la biotechnologie et de certains autres produits biologiques tels que les héparines de bas poids moléculaire, impose aux agences du médicament de demander des données de sécurité et d'efficacité, en plus des études de bioéquivalence qui sont exigées pour les génériques. Les modifications apportées à l'annexe I sont entrées en vigueur en octobre 2003 et ont ensuite été renforcées par un amendement au corps principal de la directive 2001/83/CE. Cette dernière a été modifiée par la directive 2004/27/CE [55], la directive 2010/84/UE[56] et la directive 2011/62/UE[57].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) via son comité des médicaments à usage humain (CHMP) évalue toute demande en relation avec le médicament et rends des avis scientifiques et collabore pour la mise au point de système de réglementation pour l'autorisation des biosimilaires. L'EMA a publié des documents de conception et des guidelines. Ces lignes directrices décrivent les principes généraux et fournissent un cadre général pour l'autorisation des biosimilaires. [58]

1.4. Etats-Unis

*Le premier acte législatif allant dans le sens de la reconnaissance des biosimilaires fut le « Biologics Price Competition and Innovation Act » (BPCI Act) voté en 2009 à l'initiative du sénateur Edward Kennedy. Ce texte amendait le « Public Health Service Act » de manière à permettre la création d'une voie d'enregistrement raccourcie (« abbreviated ») pour les « produits biologiques qui ont démontré être hautement similaires (biosimilaire) à des produits biologiques approuvés par la FDA ou interchangeables avec ces derniers ». La fameuse loi Obama du 23 mars 2010 (« The Patient Protection and Affordable Care Act ») a donné compétence à la FDA pour approuver des biosimilaires et l'agence a publié dans la foulée plusieurs séries de *guidelines*, jusqu'à aujourd'hui La FDA a approuvée une série des médicaments biosimilaires je cite à titre d'exemple l'INFLECTRA® biosimilaire de REMICADE® en juin et ERELZI® biosimilaire de ENBREL® en août. Et dernièrement en septembre le premier médicament biosimilaire d'HUMIRA® a eu son approbation par la FDA il s'agit de AMJEVITA® de leader mondial des biotechnologies l'américain Amgen. [59]*

2. Lignes directrices internationales

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, des Etats-Unis et du Japon dans le but de définir des normes à appliquer pour l'enregistrement de nouveaux médicaments. L'ICH regroupe actuellement 17 pays et a publié plus de 45 lignes directrices (ou *guidelines*).

Voici quelques lignes directrices concernant les médicaments biotechnologiques :

- Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin – Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques dérivés des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.

Cette guideline fournit des recommandations pour l'évaluation du risque de contamination virale des produits biotechnologiques et pour l'élimination des virus de ces produits. Elle décrit également les données à fournir lors de la demande d'AMM [60].

- Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products – Analyse de la construction d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN recombinant

Cette guideline énonce des recommandations concernant la caractérisation de la construction d'expression utilisée pour la production de protéines recombinantes dans des cellules procaryotes et eucaryotes. Le but de l'analyse de la construction d'expression est de vérifier que la séquence codante d'intérêt a été intégrée dans le vecteur d'expression et qu'elle est maintenue dans la cellule hôte tout au long de la production [61].

- Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products – Etudes de stabilité des produits biotechnologiques/biologiques

Les produits biologiques contiennent des substances actives comme les protéines dont le maintien de la conformation moléculaire est essentiel à

l'activité biologique. Ces produits sont particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux tels que la température, l'oxydation, la lumière ou le cisaillement. Afin d'assurer le maintien de l'activité biologique et d'éviter la dégradation du produit, des conditions de stockage rigoureuses sont donc nécessaires. Le but de la guideline ICH Q5C est de donner des indications sur les études de stabilité à fournir lors du dépôt de la demande d'AMM [62].

- Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological / Biological Products – Dérivation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques/biologiques

Cette guideline fournit des recommandations et des standards, à soumettre lors de la demande d'AMM, concernant la création des lignées cellulaires humaines, animales et bactériennes, ainsi que la préparation et la caractérisation des banques cellulaires utilisées pour la production des biomédicaments [63].

- Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process – Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques sous réserve de modifications dans leur procédé de fabrication

L'objectif de cette guideline est de fournir des principes pour évaluer la comparabilité des biomédicaments avant et après des changements effectués dans le procédé de fabrication. Elle apporte une aide pour le recueil d'informations pertinentes qui serviront à prouver que le changement n'a pas d'impact négatif en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du biomédicament [64].

- Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products – Méthodes analytiques et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques/biologiques

Cette ligne directrice présente des principes généraux pour l'établissement et la justification d'un ensemble de spécifications internationales pour les produits issus des biotechnologies et les produits biologiques afin d'appuyer les nouvelles demandes d'AMM [65].

- S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals – Evaluation préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies

Cette ligne directrice a établi un cadre de base pour l'évaluation préclinique de l'innocuité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies. Elle aborde des thèmes comme la sélection des espèces, la conception des études, l'immunogénicité, la toxicité pour la reproduction et le développement ainsi que le potentiel carcinogène [66].

Catégorie	Numéro de la recommandation	Date	Sujet principal	Titre	Résumé
Qualité	Q5A	1999	Développement et fabrication	Viral safety evaluation of biotechnology product derived from cell lines in human or animal origin	Résume l'ensemble des tests conseilles a chaque étape ou pour chaque lignée afin de qualifier au mieux l'absence de contamination virale.
	Q5B	1995	Développement et fabrication	Quality of biotechnological product : Analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein product	Analyse du vecteur d'expression de la protéine recombinante pour vérifier que la séquence codante introduite est correctement incorporée et que son expression est maintenue tout au long de la fabrication. Les techniques d'analyse de la protéine et d'analyse d'acides nucléiques doivent être combinées.
	Q5C	1995	Stabilité	Quality of biotechnological products stability testing of Biotechnological/biological products	Résume l'ensemble des tests conseilles pour assurer la stabilité des produits biotechnologiques dans le temps.
	Q5D	1997	Développement et fabrication	Deviation and characteristic of cell substrate used for production of biotechnological/biological products	Résume l'ensemble des tests conseillées pour assurer la qualité des substrats utilisés lors de la production de la ligne cellulaire

Intérêts économiques et aspect réglementaire des biosimilaires.

	Q5E	2004	Développement et fabrication	Comparability of biotechnological/biological products Subjects to changes in their manufacturing process	Résume les informations devant être obtenues et comparées pour assurer qu'un changement dans la procédure n'a pas eu d'impact sur la qualité, la sécurité, et l'efficacité de produit.
	Q6B	1999	Développement et fabrication	Specification test procedure and acceptance criteria for biotechnological/biological products	Résume les spécifications pour le bio médicament (liste de critères testés par des procédures analytiques définies auxquels les bio médicaments doivent répondre pour être considéré comme conformes)
	Q11	2012	Développement et fabrication	Development and manufacture of drug substances(chemical entities and biotechnological/biological entities)	Résume l'approche à adopter pour développer un procédé de fabrication pour un bio médicament (présente les 2 approches existantes) ainsi que les informations devant être présentées dans le CTD
Sécurité	S6	2011	Etudes pré clinique	Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	Résume les principaux tests précliniques avant et en parallèle du développement clinique devant être réalisés pour des produits issues des biotechnologies, en considérant leurs spécificités.

Tableau V: Listes des recommandations ICH pour le développement et la fabrication des biomédicaments

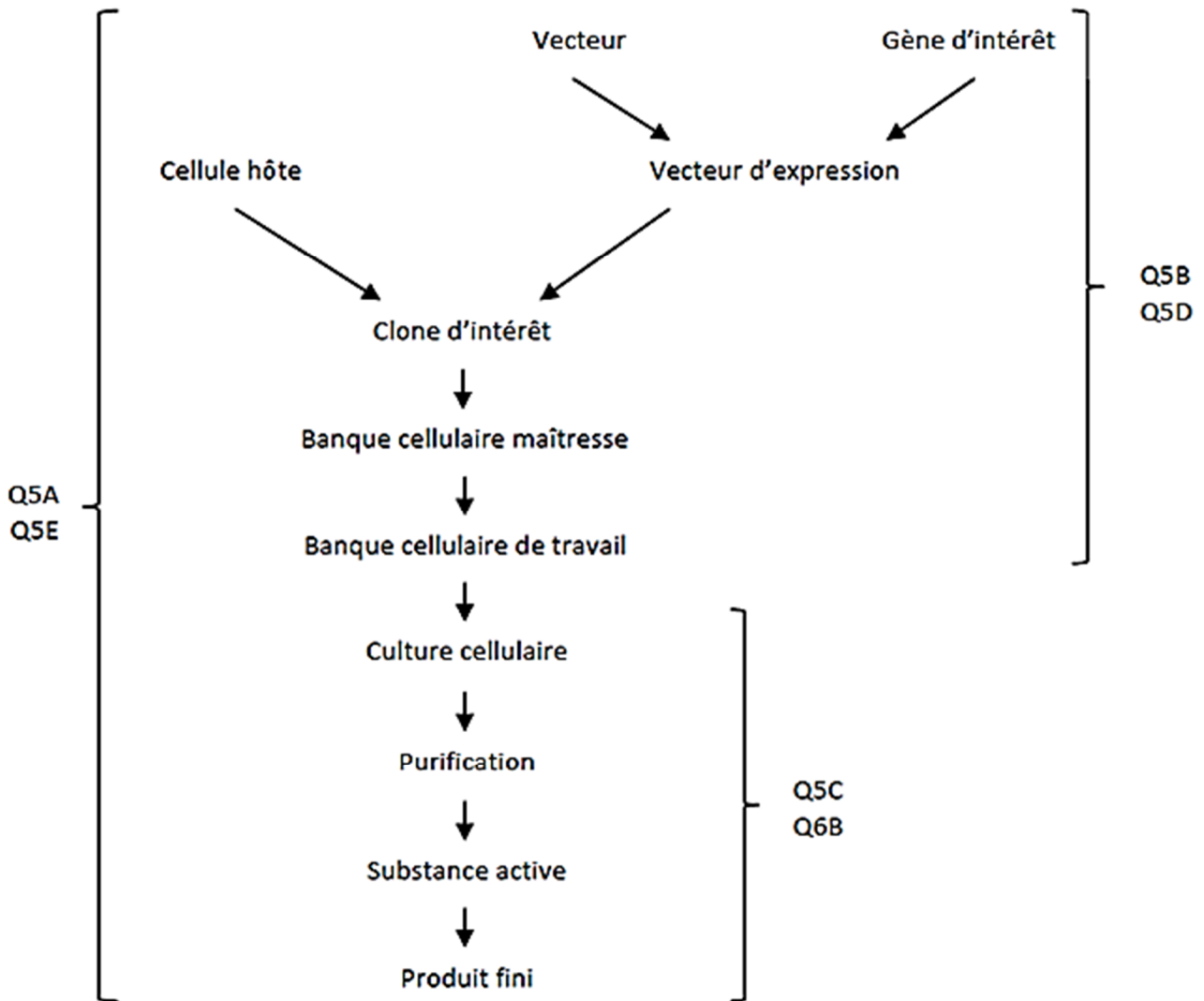


Figure 16: Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication

3. Démonstration de la biosimilarité par l'exercice de comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence [68] [69]

La démonstration de la biosimilarité d'un profil de qualité entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence passe par un exercice de comparabilité très rigoureux qui devrait démontrer que le produit biosimilaire en cours de développement et le médicament de référence choisi par le demandeur sont similaires au niveau du produit fini, c'est à dire le produit qui sera utilisé pour traiter le patient.

Des analyses en tête-à-tête entre le biosimilaire proposé et le médicament de référence devraient être menées en utilisant des méthodes sensibles pour déterminer non seulement des similarités mais aussi des différences potentielles dans les paramètres de la qualité. Les différences constatées dans ces paramètres devront être dûment justifiées, au regard de leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité.

Il n'est pas prévu que tous les attributs de la qualité seront identiques, des différences mineures peuvent être acceptables, si elles sont justifiées. Lorsque des différences quantitatives sont détectés, ces différences devraient être démontrées ne pas avoir d'impact sur la performance clinique du produit. Les différences qualitatives (présence ou absence de certaines substances apparentées et/ou des impuretés) nécessitent une justification approfondie, qui peut inclure des données non-cliniques et/ou cliniques. Il est cependant préférable de s'appuyer sur des procédés de purification pour éliminer les impuretés, plutôt que de mettre en place un programme d'essais précliniques pour leur qualification. Il est reconnu que le processus de fabrication du médicament de référence peut évoluer à travers son cycle de vie, et peut

conduire à des différences détectables dans certains paramètres de qualité. De tels événements pourraient se produire au cours du développement d'un médicament biosimilaire. Il est conseillé de générer les données requises de qualité, de sécurité et d'efficacité pour l'exercice de comparabilité de la biosimilarité avec le produit fabriqué selon le procédé de fabrication final.

Une vue d'ensemble de l'exercice de comparabilité effectuée au niveau de la qualité doit être fournie, et devrait inclure une description adéquate des matières testées, des critères d'acceptation cibles et des méthodes d'analyse utilisées. La comparabilité entre le biosimilaire et le médicament de référence devrait être démontrée avec un profil de sécurité et d'efficacité bien établi.

Il convient également de noter qu'il n'y a aucune exigence réglementaire pour une nouvelle démonstration de biosimilarité une fois l'AMM est accordée.

L'exercice de comparabilité se fait en trois étapes, la première étape consiste en la démonstration de la similarité des attributs de qualité, la deuxième étape consiste en la démonstration de la similarité en termes de données non-cliniques, et enfin la dernière étape consiste en la démonstration de la similarité en termes de données cliniques. Ces différentes étapes sont abordées ci-dessous.

3.1. Démonstration de la similarité des attributs de Qualité [70]

Les aspects qualité d'un biosimilaire sont fondamentaux et leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité doit toujours être évalué. Une approche par étape est recommandée afin d'analyser et de justifier toute différence dans les attributs de qualité entre le biosimilaire et la référence.

a. Méthodes analytiques :

Les études de caractérisation doivent être conduites selon les recommandations réglementaires en vigueur à la fois en ce qui concerne la substance active et le produit fini pour démontrer que la qualité du biosimilaire est comparable à celle de la référence. Les méthodes analytiques doivent être choisies en fonction de la complexité du produit et doivent être capables de détecter des différences entre le biosimilaire et la référence. La comparaison est faite grâce à des méthodes analytiques validées évaluant la composition, les propriétés physiques, la structure moléculaire primaire, et d'un ordre plus élevé, les différentes formes en relation avec les modifications post traductionnelles, et l'activité biologique.

Les produits dérivés et les impuretés du biosimilaire doivent être identifiées et comparées à ceux de la référence par les techniques actuelles disponibles. Des études de stress permettant de mettre en évidence des dégradations spécifiques (i.e. oxydation, dimerisation) et les études de stabilité accélérées permettent d'établir et de comparer les profils de stabilité du biosimilaire et de la référence.

Les impuretés en relation avec le procédé de fabrication (protéine et ADN [acide désoxyribonucléique] de la cellule hôte, réactif et impuretés de purification) sont spécifiques et dépendent du procédé de fabrication propre à chaque produit. De ce fait l'exercice de comparabilité ne peut pas s'appliquer de façon absolue. Cependant le biosimilaire doit répondre comme le produit de référence au même niveau d'exigences décrites dans les recommandations sur la qualité des produits de biotechnologie.

b. Spécifications

Comme pour tout produit de biotechnologie, les spécifications reposent sur une sélection de test dépendant du produit en question.

Le rationnel pour établir les limites des critères d'acceptation doit être décrit et élaboré à partir de la même démarche que pour tout médicament biologique. Chaque critère d'acceptation doit être établies et sa justification basée sur les lots utilisées dans les études non cliniques et cliniques, sur les lots produits de façon reproductible, et sur des données issus de l'exercice de comparabilité (qualité, sécurité et efficacité).

La fixation des spécifications est basée sur un raisonnement global de la firme qui dépose la demande de l'enregistrement du biosimilaire ;

Cette demande est basée sur l'expérience acquise avec le produit en développement et le médicament de référence.

3.2. La comparabilité non-clinique et clinique selon les recommandations de l'OMS

a. Évaluation non-clinique [71]

Comme c'est le cas pour n'importe quel biomédicament, les médicaments biosimilaires évalués doivent être soumis à des études précliniques avant que des essais cliniques puissent être menés chez l'homme. Les données relatives aux médicaments biosimilaires s'obtiennent au moyen d'un programme de tests *in vitro*, ainsi que d'études de toxicité par administrations répétées, d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur des modèles animaux. Des tests de tolérance locale sont également menés.

▪ **Considérations générales**

La démonstration d'un degré élevé de similarité moléculaire entre le produit biosimilaire et le produit de référence devrait réduire considérablement le besoin d'études non-cliniques puisque des données cliniques significatives sont déjà disponibles concernant le produit de référence. Les études non-cliniques, devraient être menées avec la formulation finale du biosimilaire destiné à un usage clinique, sauf justification contraire.

La conception d'un programme d'études non-cliniques appropriées nécessite une bonne compréhension des caractéristiques du produit. Lors de l'élaboration d'un biosimilaire certaines lignes directrices existantes peuvent être pertinentes et devraient donc être prises en compte, par exemple la note « pour l'évaluation préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie » (Cf. Guideline ICH S6).

▪ **Considérations spéciales**

L'évaluation non-clinique d'une nouvelle entité biologique comprend normalement un large éventail d'études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (Cf. Guideline ICH S6). La quantité des données non-cliniques supplémentaires nécessaires pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un biosimilaire est très dépendante du produit et des facteurs liés à la classe du produit.

b. Évaluation clinique :

Le médicament biosimilaire évalué doit démontrer une comparabilité clinique avec son biomédicament de référence en termes d'efficacité et de sécurité. La spécification des informations cliniques requises tient compte des

données de comparaison existantes (p. ex., les caractéristiques physico-chimiques, les résultats des tests d'affinité de liaison à des récepteurs ou des essais réalisés sur des modèles animaux). Plus il y a de similitudes entre un biomédicament de référence et son médicament biosimilaire, moins il y a nécessité de fournir un grand nombre de données de compatibilité clinique aux organismes de réglementation.

Les principales données cliniques devraient être générées en utilisant le produit issu du procédé de fabrication final et donc correspond au produit pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée. Tout écart par rapport à cette recommandation doit être justifiée et des données supplémentaires peuvent être nécessaires, telles que les études de pharmacocinétique comparant les profils pharmacocinétiques des produits issus de la formulation précédente et la formulation finale. Pour les changements dans le processus de fabrication la guideline ICH Q5E devrait être suivie.

Les études cliniques doivent être conçues pour démontrer la sécurité et l'efficacité comparable du produit biosimilaire et le produit de référence et doivent donc employer des tests suffisamment sensibles pour détecter les différences significatives entre les produits.

L'exercice de comparabilité clinique est une procédure qui se fait étape par étape et qui devrait commencer par des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suivies par des essais cliniques pivots. Si, à n'importe quelle étape des différences significatives entre le produit biosimilaire et le produit de référence sont détectées, les causes doivent être explorées et justifiées. Si cela n'est pas possible, le nouveau produit ne peut pas être

considéré comme un biosimilaire et une procédure d'enregistrement complète devrait être suivie.[70]

▪ **Les études pharmacocinétiques (PC)**

Le profil pharmacocinétique est un élément essentiel de la description de base d'un médicament et doit toujours être bien renseigné. Les études de pharmacocinétique devraient généralement être effectuées en utilisant les voies d'administration et les doses recommandées pour le produit de référence.

Les études de pharmacocinétique doivent être de nature comparative et doivent être conçues pour permettre la détection des différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence choisi. Ceci est habituellement réalisé en effectuant des études pharmacocinétiques croisées à dose unique sur une population homogène, et en utilisant une dose où la sensibilité de détecter des différences est la plus élevée. Les études pharmacocinétiques peuvent être effectuées chez des volontaires sains, si cela est jugé éthiquement et scientifiquement correct. Si la substance médicamenteuse étudiée est connue pour avoir des effets néfastes et les effets pharmacologiques ou les risques sont jugés inacceptables pour les volontaires sains, il peut être nécessaire d'effectuer des études de pharmacocinétique dans une population malade.

Le choix des études à dose unique et à doses multiples et des études à l'état d'équilibre, la détermination des paramètres pharmacocinétiques et la population d'étude doivent être justifiés par le fabricant. La conception d'une étude croisée élimine la variabilité interindividuelle en comparaison à une étude parallèle. Des études de type croisées peuvent ne pas être appropriées pour des médicaments biologiques avec une longue demi-vie ou des protéines pour lesquelles la formation des anti-anticorps est probable. Dans les études parallèles, des

précautions doivent être prises pour éviter les déséquilibres dans les variables pronostiques qui peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique de la substance active (par exemple, l'origine ethnique, le statut tabagique, le statut de métaboliseur rapide/lent de la population étudiée).

La comparaison pharmacocinétique entre le produit biosimilaire et le produit de référence devrait non seulement inclure des données sur l'absorption /la biodisponibilité, mais également des données sur l'élimination; c'est-à-dire la clairance et/ou la demi-vie, car des différences dans l'élimination du produit biosimilaire et du produit de référence peuvent exister.

Les critères d'acceptation pour la démonstration de similarité pharmacocinétique entre le biosimilaire et le produit de référence doivent être prédéfinis et justifiés d'une manière appropriée. Il est à noter que les critères utilisés dans les études cliniques standards de comparabilité pharmacocinétique (études de bioéquivalence) ont été développés pour les produits chimiques et les produits administrés par voie orale et ne sont pas nécessairement applicables sur les médicaments biologiques. En raison de l'absence de critères d'acceptation établis conçus pour les produits biologiques, l'intervalle de 80-125% d'équivalence est souvent utilisé. Toutefois, si l'intervalle de confiance à 90% du ratio de la moyenne géométrique de la population pour les principaux paramètres de l'étude (généralement le taux et le degré d'absorption) ne relevait pas de cet intervalle (80-125%).

D'autres études de pharmacocinétique, comme les études d'interaction (avec des médicaments susceptibles d'être utilisés simultanément) ou des études sur des populations particulières (par exemple les enfants, les personnes âgées et

les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique) ne sont habituellement pas requises pour un médicament biosimilaire.

▪ **Les études pharmacodynamiques (PD)**

Bien que les essais cliniques comparatifs sont généralement nécessaires pour la démonstration de la similarité de l'efficacité et la sécurité du biosimilaire avec le produit de référence, il peut être souhaitable pour le fabricant d'assurer des profils pharmacodynamiques similaires avant de procéder à des essais cliniques pivots.

Dans de nombreux cas, les paramètres pharmacodynamiques sont étudiés dans le cadre des études PC/PD combinées. De telles études peuvent fournir des informations utiles sur la relation entre la dose/exposition et l'effet, en particulier si elles sont effectuées à des doses différentes. Dans les études pharmacodynamiques comparatives, des effets pharmacodynamiques doivent être étudiés dans une population appropriée (par exemple la courbe dose-réponse) pour mieux détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence. Des marqueurs pharmacodynamiques doivent être choisis en fonction de leur pertinence clinique. [58]

3.3. Les études d'efficacité

Les études de la détermination de la dose ne sont pas nécessaires pour un biosimilaire. La démonstration de l'activité similaire, des profils PC et PD permettent l'utilisation de la posologie du produit de référence dans les études cliniques de confirmation.

L'efficacité similaire du produit similaire et du produit de référence choisi devra généralement être démontrée dans des essais cliniques randomisés et

contrôlés. Les principes de ces essais sont fixés par les guidelines ICH E10³⁷ et E9³⁸. Les études cliniques doivent être de préférence en double aveugle ou au minimum en simple insu. Si les études ne sont pas réalisées en aveugle, une justification minutieuse sera nécessaire pour prouver que les résultats de l'essai sont exempts de biais significatifs.[72] [73]

3.4. Sécurité

Les données de sécurité pré-autorisation devraient être obtenues à partir d'un nombre suffisant de patients pour bien caractériser le profil de sécurité du produit biosimilaire. En fonction de leur taille et de leur durée, les essais d'efficacité peuvent être suffisants ou non pour fournir une base de données de sécurité appropriée. La comparaison avec le produit de référence doit nous renseigner sur le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables. Dans le cas où une efficacité similaire a été démontrée dans les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PC/PD), les données de sécurité ne peuvent pas être déduites de ces études. Les données de sécurité de la population cible sont encore nécessaires.

Les données de sécurité collectée à partir des essais cliniques s'avèrent suffisante pour l'enregistrement de médicament mais pas complète d'où la nécessité d'une surveillance plus étroite de la tolérance clinique du produit biosimilaire dans la phase post-commercialisation.

3.5. Immunogénicité

Les protéines et les peptides sont souvent des espèces immunogènes et un certain nombre de patients développent des anticorps contre des protéines thérapeutiques. Le potentiel immunogène de ces molécules est influencé par de

nombreux facteurs, comme la nature de la substance active, les impuretés liées au produit ou au procédé, les excipients, la stabilité du produit, la voie d'administration, la posologie ou encore la population cible. Les facteurs liés au patient peuvent être innés (intolérance à une protéine endogène) ou acquis (immunosuppression liée à une maladie ou à son traitement). La réponse immunitaire contre les protéines thérapeutiques est donc très variable en fonction des produits et de l'individu, en termes de classe d'anticorps, de spécificité et d'affinité. C'est pourquoi, il est nécessaire de collecter les données sur un nombre suffisant de patients, afin de pouvoir caractériser au mieux cette variabilité.

L'immunogénicité peut avoir des conséquences très variables, qui s'échelonnent de mineures à sévères, voire létales. Une réponse immunitaire au produit peut avoir un impact significatif sur son efficacité clinique et sa sécurité. Bien que seuls les anticorps neutralisants puissent avoir un effet sur les paramètres pharmacodynamiques, toute liaison d'anticorps avec la protéine thérapeutique peut affecter sa pharmacocinétique.

L'immunogénicité est un élément incontournable à évaluer dans le processus de développement de médicament, l'apparition d'anticorps anti-biomédicament peut affecter non seulement les résultats pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et d'effets indésirables mais aussi des modifications de l'élimination de la molécule thérapeutique, avec le plus souvent une augmentation de sa clairance.

Généralement, une réponse immunitaire chez l'homme ne peut être prédite par des études effectuées chez l'animal. La détermination de l'immunogénicité du biosimilaire nécessite une stratégie optimale de dépistage des anticorps, la

caractérisation de la réponse immunitaire observée et l'évaluation de la corrélation entre anticorps et pharmacocinétique et pharmacodynamique. Le fabricant se doit de justifier la stratégie de dépistage des anticorps qu'il propose et d'en expliquer la logique.

L'analyse de l'immunogénicité doit être réalisée par des techniques de pointe utilisant des tests de spécificité et sensibilité appropriées. Les tests de dépistage doivent être validés et être suffisamment sensibles pour pouvoir détecter des anticorps de titre et d'affinité faibles. Si des anticorps sont mis en évidence par les tests de dépistage, ils doivent ensuite être caractérisés par un test de détection des anticorps neutralisants, en utilisant si possible des méthodes standardisées et des standards internationaux. Il faut aussi tenir compte de l'interférence potentielle de l'antigène circulant avec les tests de détections des anticorps. Le fabricant doit par ailleurs justifier la périodicité des prélèvements pour le dépistage des anticorps. Comme il est impossible de prévoir l'apparition et l'incidence de l'immunogénicité, il est nécessaire de suivre les anticorps sur le long terme avec des contrôles réguliers effectués à intervalles prédéterminés.

En cas d'administration chronique de la molécule thérapeutique, des données de suivi à un an sont indispensables avant l'enregistrement.

Si la réponse immunitaire observée avec le biosimilaire est différente de celle du produit de référence, il faut alors procéder à des analyses supplémentaires pour caractériser les anticorps et déterminer leur impact sur les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et la sécurité cliniques. [74]

4. Quelle est la logique scientifique qui appuie l'extrapolation des indications ? [67]

Les produits biologiques s'utilisent souvent dans plus d'une indication thérapeutique. L'extrapolation des données d'efficacité clinique et de sécurité à d'autres indications du médicament de référence qui ne sont pas spécifiquement étudiées pendant la mise au point clinique du médicament biosimilaire est possible sur base de l'ensemble des preuves de comparabilité obtenues lors de l'exercice de comparabilité, et avec une justification scientifique adéquate. Ceci inclut au moins une étude clinique sur la catégorie de patients la plus sensible, en mesurant le ou les critères d'évaluation clinique les plus sensibles.

Si les preuves de la comparabilité sont essentiellement fondées sur la pharmacodynamie, et que pour les indications déclarées, plusieurs mécanismes d'action entrent en jeu (ou si des incertitudes existent), alors les demandeurs doivent fournir des données pertinentes pour justifier l'extrapolation à toutes les indications cliniques demandées. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments biosimilaires doivent aussi justifier ces extrapolations à travers une analyse approfondie de la documentation scientifique disponible traitant du ou des récepteurs de l'antigène en question, et des mécanismes d'action de celui-ci.

Ce n'est que lorsque la comparabilité des qualités et la comparabilité non clinique et clinique sont atteintes que le nouveau médicament est accepté comme biosimilaire. Et qu'il est justifié que le médicament biosimilaire se réfère aux données cliniques obtenues à travers l'utilisation large du produit de référence. Tout cela est décrit dans la littérature scientifique pertinente, et dans des documents des autorités de santé accessibles au public.

5. Réglementation des biosimilaires au sein de l'union européenne

Directive 2001/83/EC amendée par la Directive 2004/27/EC

L'Europe a été la première dans le monde à élaborer un cadre réglementaire pour les "*similar biological medicinal products*" ou médicaments biologiques similaires appelés plus communément biosimilaires [75]. C'est la Directive 2001/83/EC, amendée par la Directive 2004/27/EC, qui introduit le concept de médicament biologique similaire à un médicament de référence. Elle donne une définition importante du médicament biosimilaire le différenciant du médicament générique.

"Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. 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".

L'EMA a des lignes directrices globales ainsi que les annexes spécifiques qui régissent l'approbation des produits biologiques dans l'approche rationalisée.

Un bref aperçu et les lignes directrices de l'EMA correspondante pour la voie d'approbation pour les biosimilaires dans l'UE est prévu au tableau suivant.

Nom	Statut	Date d'application
Guidelines générales		
Similar biological medicinal products	Nouvelle version applicable	Avril 2015 (ancienne version applicable en octobre 2005)
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	Nouvelle version en cours de révision (brouillon)	Juin 2006
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	Nouvelle version en cours de révision (concept)	Avril 2008
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	Nouvelle version applicable	Décembre 2014 (ancienne version applicable en juin 2006)
Guidelines spécifiques		
Annex to guideline on guideline Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins	Adoptée	Juin 2006
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	Adoptée	Juin 2006
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	Adoptée	Juin 2006
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	Adoptée	Juin 2006
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	Nouvelle version en cours de révision (brouillon)	Novembre 2006
Similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	Adoptée	Avril 2009
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	Nouvelle version en cours de révision (brouillon)	Octobre 2009
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	Adoptée	Décembre 2012
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	Adoptée	Septembre 2010
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone	Adoptée	Septembre 2013
Similar biological medicinal products containing interferon beta	Adoptée	Septembre 2013
Autres guidelines		
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues	Adoptée	Décembre 2003
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance: non-clinical and clinical issues	Adoptée	Juin 2004
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	Adoptée	Novembre 2007
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	Adoptée	Décembre 2012
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products guideline on comparability of biotechnology-derived products	En cours de création (concept)	

Tableau VI: Guidelines de l'EMA concernant les biosimilaires [76]

5.1. Les autorités de santé

Au niveau européen la mise sur le marché des médicaments biosimilaires est régie par l'EMA (European Medicines Agency)

▪ L'EMA

L'EMA est l'autorité de santé pour l'ensemble des procédures européennes d'évaluation et de surveillance des médicaments. Elle présente différentes fonctions comme la coordination de l'évaluation scientifique des médicaments, elle assure les plans de pharmacovigilance d'un point de vue européen et enfin joue un rôle d'inspection. [77]

Le CHMP (Committee for Medical Products of Human use) est le sous-comité scientifique de l'EMA il a été établi par le règlement (CE) n ° 726/2004, dont l'évaluation collégiale s'appuie sur les moyens humains et les évaluations des agences nationales. Il fonctionne en lien avec les autorités nationales. Suite aux analyses il élabore des directives qui doivent être appliquées et respectées (Roger, 2010).

5.2. Autorisation de mise sur le marché [2]

Sur le plan de la procédure, les médicaments biosimilaires qui ont été développés jusqu'à présent sont des protéines recombinantes. À ce titre, conformément au règlement CE n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 /03/2004, ces médicaments doivent être autorisés selon la procédure dite centralisée avec examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA).

Cette procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée. Ceci aboutit à une seule AMM (RCP, notice et étiquetage communs aux 28 États Membres de la communauté Européenne (CE) et même nom commercial), et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

Le dossier de demande d'autorisation comprendra des données documentant :

- La qualité pharmaceutique du produit, conformément au module 3 (partie qualité) du CTD (format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché) comme pour toute demande d'AMM. Par ailleurs, les attributs de qualité du médicament candidat biosimilaire seront comparés extensivement à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence

- Les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique ;

•enfin, un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence.

5.3. Evaluation des bénéfices et des risques[2]

L'évaluation est menée à l'Agence Européenne par les États membres de la CE. Deux pays sont sélectionnés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé leurs conclusions qui seront soumises aux autres pays membres du CHMP pour qu'ils fassent leurs commentaires.

Enfin, dans un contexte d'assurance qualité, certains États Membres sont désignés pour effectuer une revue systématique de l'évaluation scientifique des Rapporteurs. Le CHMP, en séance plénière, se prononce sur les conclusions des Rapporteurs et Co-rapporteurs, établit une liste commune de questions auxquelles le demandeur devra apporter une réponse satisfaisante. Le CHMP peut également s'appuyer sur les recommandations d'un groupe de travail dédié aux médicaments biosimilaires.

Une fois que l'ensemble du dossier aura été revu, critiqué, et que le demandeur aura répondu aux questions posées, le comité émet un avis, éventuellement positif, et propose un résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'EMA adresse ensuite son avis à la Commission Européenne qui va décider ou non d'octroyer une AMM officielle qui permettra la commercialisation du médicament dans les 28 États membres.

5.4. Pharmacovigilance [78]

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en œuvre un système de pharmacovigilance que le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché utilise pour le suivi de la sécurité des médicaments autorisés et la détection de toute modification dans leur rapport avantages-risques. Ce système de pharmacovigilance est soumis à inspection par les autorités réglementaires. Toutes les entreprises sont tenues de présenter un plan de gestion des risques (PGR- UE) accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le PGR-UE décrit en détail le système de gestion des risques que la société va mettre en place pour le médicament en question lorsqu'il sera mis sur le marché. Le PGR-UE décrit le profil de sécurité du médicament et expose dans les grandes lignes comment le fabricant compte faire le suivi ultérieur et combler tout manque connu ou potentiel dans les connaissances que l'on a de la sécurité et de l'efficacité de ce médicament. Le PGR-UE décrit les mesures que le demandeur compte prendre pour éviter ou réduire le plus possible tout risque potentiel dans l'utilisation du médicament, et pour mesurer l'efficacité de celui-ci dans la pratique clinique.

D'après la nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance, l'UE peut accorder une autorisation de mise sur le marché conditionnée à la mise en œuvre d'études post-autorisation sur la sécurité et/ou l'efficacité (PASS et PAES). [79] Ces études devront faire partie du plan de pharmacovigilance du PGR-UE. Le but d'une PASS est d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque pour la sécurité ou de confirmer le profil de sécurité du médicament, ou encore de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques au long de sa durée de vie.

Le PGR-UE pour un médicament biosimilaire est spécifique au produit en question et doit être approuvé par les autorités compétentes avant la mise sur le marché du médicament. Tout médicament biosimilaire présent sur le marché est assorti d'un PGR-EU en application, et les informations sur ce PGR sont incluses dans le rapport d'évaluation publié sur le site de l'EMA. Le PGR-UE d'un médicament biosimilaire doit tenir compte du profil de sécurité connu du médicament de référence.

Pour tous les médicaments, un texte standard devra figurer dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice patients, invitant les professionnels de santé et les patients à signaler tout soupçon d'effet indésirable conformément aux systèmes nationaux de signalement spontané, lesquels devront permettre plusieurs voies de signalement, y compris électroniques à travers des formulaires accessibles sur le Web. Dans tout signalement d'une réaction médicamenteuse indésirable (RMI) à un médicament biologique (biosimilaires compris), il est particulièrement important que le médicament soit clairement identifié. C'est pourquoi la législation exige, dans tout signalement d'une réaction indésirable à un médicament biologique, que le nom du médicament tel qu'approuvé et le numéro de lot soient précisés dans le rapport de RMI. [80] Pour la même raison, et comme prescrit par la nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance, « *les États membres veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament (...) et le numéro du lot.* » [81]

5.5. L'interchangeabilité

Par définition un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel l'efficacité et la sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. [2]

L'interchangeabilité est donc une caractéristique d'un produit à ne pas confondre avec d'autres notions comme le « switch » ou la substitution qui sont des décisions de changement de traitement prises par des professionnels de santé, médecins ou pharmaciens.

Les décisions relatives à l'interchangeabilité et/ou la substitution relèvent de la responsabilité des autorités compétentes nationales et sont en dehors des missions de l'EMA/CHMP.

Cette notion d'interchangeabilité crée de facto deux catégories de produits, les « biosimilaires interchangeables » avec démonstration positive d'interchangeabilité et les biosimilaires tout court sans démonstration (ou avec des essais négatifs ou avec des essais en cours...). Si un biosimilaire est non interchangeable par défaut les effectifs de ces deux catégories risquent d'être déséquilibrés.

L'enjeu est clair : le marché d'un biosimilaire non interchangeable est limité à celui des « patients naïfs », les patients déjà traités par le médicament de référence ne pouvant être « switchés » vers le biosimilaire. Dans les pathologies chroniques à faible incidence et à longue durée de vie, l'essentiel du marché échapperait ainsi aux biosimilaires, privant la collectivité d'une économie substantielle.

Une situation ambiguë tourne autour de l'interchangeabilité d'un côté, ouvrirait plus largement le marché en facilitant le « switch » et la substitution, mais, de l'autre, elle pourrait en freiner la progression si ses conditions d'obtention étaient dissuasives. En exigeant, par exemple, la réalisation d'études avec des centaines de patients suivis pendant plusieurs années. [82]

6. Organisation mondiale de la sante [83]

La *World Health Organization* (ou Organisation Mondiale de la Santé - OMS) a publié en 2009 une guideline sur les biosimilaires intitulée *WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* afin de faciliter l'harmonisation mondiale de la réglementation des biosimilaires. Dans le cadre de son mandat pour assurer la standardisation de la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits biothérapeutiques à l'échelle mondiale, la WHO, via son comité d'experts nommé *Expert Committee on Biological Standardization* (ECBS), fournit des principes concernant l'évaluation de produits revendiquant la similarité à un produit biothérapeutique. Cette guideline peut être adoptée dans son ensemble ou servir de base à un pays pour l'implémentation de sa propre réglementation sur l'évaluation des biosimilaires. L'approche de la WHO est identique à celle de l'Agence Européenne des Médicament.

7. Etats-Unis

Un retard par rapport à l'Europe celui que les États-Unis rattrapent suite à une situation un peu spéciale, les États-Unis sont donc pris entre deux feux : protéger leurs entreprises puisque sont des entreprises possédant des blockbusters biologiques majoritairement américaines[84] : Johnson&Johnson avec le Remicade® , Abbvie avec l'Humira® , Amgen avec Neulasta® ou Enbrel® , Genentech avec l'Avastin® ou l'Herceptin®ou protéger leur population car les biosimilaires pourraient créer d'importantes économies, comprises entre 25 et 70 milliards de dollars sur 10 ans selon les analystes [85].

La nouvelle loi « The Patient Protection and Affordable Care Act » [86] (23/03/2010) est connue pour imposer au plus grand nombre une protection santé mais elle comprend également une partie appelée « the Biologic Price

Competition and Innovation Act » qui introduit le terme de biosimilaire et crée une nouvelle voie d'acceptation par la FDA pour ces produits [87], une voie allégée. C'est une voie semblable à celle créée en 1984 par la loi Hatch Waxman Act pour les génériques. Le « Biosimilar Act » a pour objectif d'assurer l'accès de la population à des médicaments abordables mais également d'assurer leur sécurité et leur efficacité [88].

Bien avant l'approbation des médicaments passait par (la section 351 du « Public Health Service Act » appelée « Biologics license application ») pour obtenir l'accord de la FDA. Il s'agissait de la route empruntée par presque tous les médicaments biologiques nouveaux.

La figure suivante montre un bref aperçu des directives de la FDA concernant les biosimilaires :

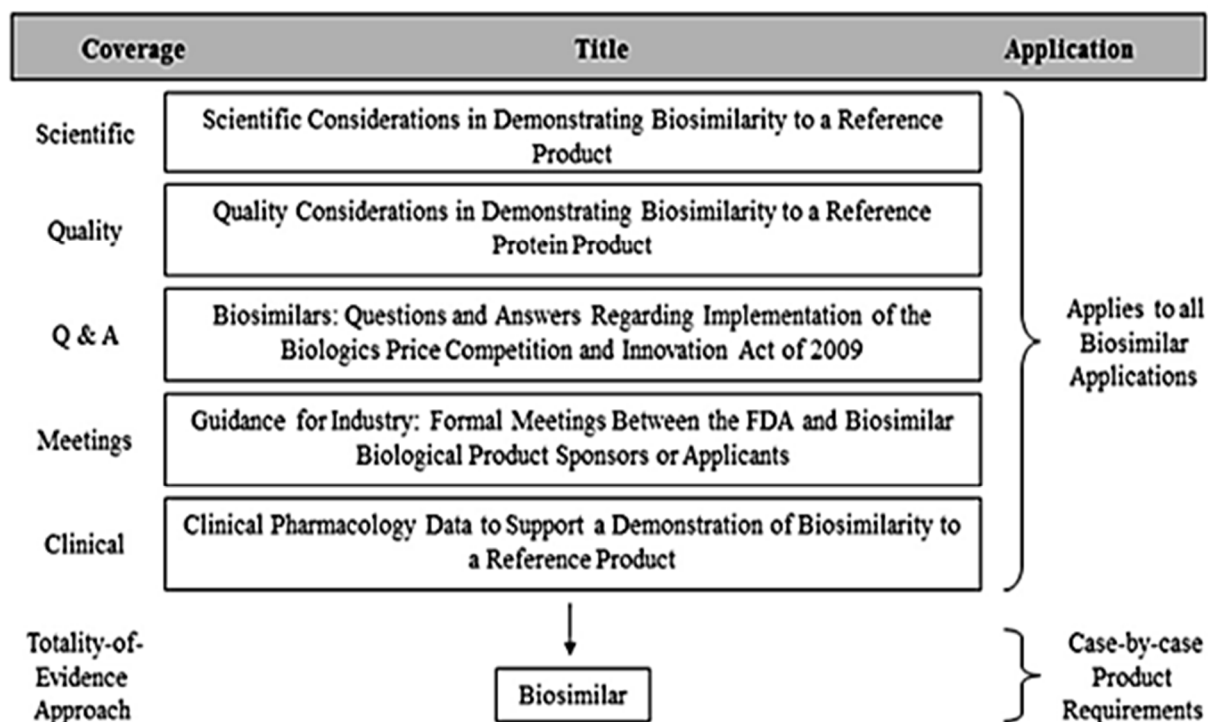


Figure 17: Aperçu des directives de la FDA concernant les biosimilaires [88]

7.1. Les autorités de santé

▪ **FDA (food and drug administration)**

L'organisme légal américain autorisant la mise sur le marché des médicaments est la FDA.

7.2. Autorisation de mise sur le marché

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché américain, les biosimilaires devront se soumettre à des essais de comparaison avec un produit de référence, qui doit être commercialisé aux Etats Unis. La FDA recommande une approche graduelle avec réévaluation à chaque étape des études nécessaires et encourage un dialogue entre le futur déposant et l'autorité compétente.

Des évaluations de la qualité en premier lieu avec des études structurales et des caractérisations doivent être réalisées, des tests précliniques et des tests cliniques comparatifs doivent être réalisés pour évaluer l'immunogénicité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, ceci afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit et des exigences post-commercialisation.

7.3. Pharmacovigilance

La guideline « Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product - February 2012 » [90] élaboré par la FDA prend en compte toutes les recommandations de l'OMS en matière de la sécurité post-marketing.

Vu que certains aspects de la surveillance post-marketing sont spécifiques au produit, la FDA encourage les fabricants de consulter l'agence pour discuter au sujet de l'approche proposée pour bien mener la surveillance post-autorisation.

En outre, comme tous les autres produits biologiques, la FDA peut prendre toute mesure appropriée pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit proposé, y compris, par exemple, d'exiger une étude post-marketing pour évaluer certains risques.

7.4. Interchangeabilité [89]

Un produit interchangeable avec le produit de référence est un statut attribué par la FDA aux produits biologiques qui fournissent les données suffisantes pour démontrer que :

- le produit biologique:
 - ✓ est biosimilaire au produit de référence,
 - ✓ produit le même résultat clinique que celui du produit de référence chez tout patient,

- pour un produit biologique qui est administré plusieurs fois (2 fois ou plus) à un individu, le risque en terme de sécurité et de diminution de l'efficacité quand on substitue ou on switch le produit de référence avec le produit candidat à être interchangeable n'est pas supérieur au risque d'utilisation du produit de référence sans substitution ou switch après le début du traitement.

La FDA autorise un produit interchangeable avec une durée d'exclusivité bien déterminée pendant cette période aucun autre produit ne sera autorisé avant la fin de l'exclusivité de premier produit. [89]

8. La réglementation des biosimilaires au Maroc [91]

La politique de médicament biosimilaire constitue un enjeu majeur de l'évolution de notre système de santé, les dépenses en médicaments ont

dépassées les 33% de portefeuille de ministère de la santé avec un budget qui avoisine les 2 milliard de dirhams pour les produits pharmaceutiques. [90]

Dans un contexte de nécessaire rationalisation des dépenses de la santé, pour promouvoir un accès égal aux meilleurs traitements et à l'innovation thérapeutique, le médicament biosimilaire apparaît comme solution.

Le Maroc par le biais de son dernier décret de ministère de la sante publié le 5 août 2015 n° 2-14-841 a renforcé l'arsenal juridiquesur le médicament biosimilaire et les modalités de sa mise sur le marché qui stipule dans son article 7 que « Lorsque la demande porte sur un médicament biologique similaire a un médicament biologique de référence, la matière première, les procédés de fabrication dudit médicament et les essais précliniques et cliniques doivent satisfaire aux essais de comparabilité selon les directives de l'organisation mondiale de la santé et de« la conférence internationale sur l'harmonisation » concernant les biosimilaires.»

Afin de pouvoir être commercialisé, tout médicament doit conformément au décret 2-14-841 obtenir au préalable une AMM délivrée par la Direction de Médicament et de la Pharmacie sur la base d'un dossier qui démontre la qualité la sécurité et l'efficacité du produit.

La composition de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché format CTD et ainsi la procédure administrative de dépôts ont démontrées dans les articles de décret.

Les essais de comparabilité sont mentionnés au niveau de l'article 7 du décret n°2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

8.1. Exigences spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biosimilaires. [91]

Cette partie définit et arrête :

- Les études de comparabilité;
- L'information
- la traçabilité
- l'étiquetage
- la pharmacovigilance.

8.1.1. Les études de comparabilité

Le dossier de demande d'AMM repose principalement sur une notion de comparaison avec un médicament de référence dans les domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique.

a. Dossier relatif à la qualité pharmaceutique

Il s'agit de :

✓ Données de caractérisation physicochimiques, immunochimiques et biologiques comparées à celle du médicament biologique de référence.

✓ Données sur la stabilité incluant la description du processus de fabrication avec des détails et des données sur les paramètres et les spécifications essentiels du processus.

Les données de qualité des biosimilaires doivent être comparés aux critères de qualité du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire ou de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu notamment d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence.

b. Dossier relatif a la sécurité (données non cliniques)

Les données non cliniques comparatives sont nécessaires pour établir l'innocuité et l'efficacité du biosimilaire.

Il s'agit :

- Des essais in-vitro : ils sont effectués pour établir la comparabilité de l'activité biologiques et de la pharmacodynamie.
- Des essais in vivo : ils sont réalisés sur les animaux et doivent inclure notamment :
 - ✓ Les essais pharmacodynamiques et pharmacocinétiques
 - ✓ Au moins une étude de toxicité à doses multiples
 - ✓ Les études de la génotoxicité de la cancérogénicité, de l'immunogénicité (dosages des anticorps), étude de la tolérance locale en fonction de la voie d'administration, étude de la toxicologie de reproduction.

Ces essais doivent être comparatifs et doivent être de durée suffisante pour permettre de déceler ou de détecter des différences entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

c. Dossier relatif à l'efficacité (données cliniques)

L'exercice de comparabilité clinique doit être réalisé étape par étape, il devrait commencer par des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et continuer par une étude clinique pivot.

Il s'agit :

• **Des études pharmacocinétiques** : elles doivent être comparatives et conçues de manière à détecter la différence entre le biosimilaires et le produit de référence, la voie d'administration choisie est celle appliquée, et les doses utilisées sont dans la gamme des doses thérapeutiques recommandées pour le produit de référence.

Les données sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination par l'organisme sont réalisées de préférence chez les patients et pouvant être effectuées chez des sujets sains, lorsque c'est justifié.

• **Des études pharmacodynamiques** : le but de ces études comparatives est de garantir un profil pharmacodynamique similaire des deux produits avant de commencer l'essai clinique de confirmation.

✓ Données sur l'effet du médicament à long terme qui peuvent être combinées aux études pharmacocinétiques et aux essais d'efficacité et d'innocuité.

✓ Données sur la nature, la gravité et la fréquence des effets indésirables.

✓ Données sur l'immunogénicité.

Ces études doivent être comparatives et permettent de déceler des différences entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

• **Les études efficacité-sécurité** :

Les essais cliniques d'efficacité-sécurité sont réalisés avec la même posologie pour le biosimilaire et le produit de référence.

Les données de sécurité doivent être comparatives et relevées sur un nombre suffisant de patients. Ces données concernent notamment, les événements indésirables et l'immunogénicité (dépistage des anticorps).

Au cas où le médicament de référence à plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité doivent être justifié séparément pour chacune des indications revendiquées pour le médicament biosimilaire. Si le produit de référence et le biosimilaire ont été jugés similaires à la suite des résultats de l'essai clinique efficacité-innocuité portant sur une seule indication, l'extrapolation de ces données vers d'autres indications du produit de référence est possible si les conditions ci-dessous sont remplies :

- L'essai clinique déjà réalisé est assez sensible pour détecter les différences entre le biosimilaire et le produit de référence.

- Le mécanisme d'action (ou le récepteur impliqué) est le même dans les autres indications

- Les données de sécurité et d'immunogénicité disponibles sur le biosimilaire sont suffisantes et satisfaisantes, et permettent une extrapolation à d'autres indications.

- Le modèle de l'essai clinique réalisé est de non infériorité et ses conclusions sont satisfaisante et peuvent être extrapolables aux autres indications avec les justifications scientifiques nécessaires.

Si ces conditions ne sont pas remplies, le demandeur d'AMM doit fournir des données cliniques pour l'indication qu'il propose d'ajouter.

Le demandeur doit aussi présenter un rapport détaillé sur le rapport bénéfice/risque de l'extrapolation proposée vers une ou plusieurs indications.

8.1.2. Information, traçabilité et étiquetage

a. Information :

Contrairement au cas des médicaments génériques, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire ne pourra pas utiliser pour son propre produit le RCP du médicament biologique de référence dans son intégralité. Il faudra élaborer un RCP pour le médicament objet de la demande tout en précisant qu'il s'agit d'un biosimilaire.

b. Traçabilité et étiquetage :

Avant leurs mises sur le marché, les biosimilaires doivent répondre à des règles de traçabilité totale qui permettent de suivre exactement, lot par lot, les médicaments depuis leur mise sur le marché jusqu'à leur utilisation par le patient. Pour ce, l'établissement pharmaceutique demandeur est contraint de définir les modalités selon lesquelles les données nécessaires à l'exercice de la traçabilité seront recueillies et conservées.

Pour clairement identifier un médicament biosimilaire, le prescrire et le délivrer de façon sécuritaire et surveiller l'usage qui en est fait tout au long de son cycle de vie, il est essentiel d'utiliser sa dénomination spécifique et non pas la DCI.

Les principes généraux de la comparabilité d'un médicament biosimilaire à un médicament de référence sont traités dans des lignes directrices internationales, prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné.

Des données complémentaires peuvent être demandées par le ministère de la santé.

De même, le demandeur doit fournir :

✓ L'attestation de commercialisation dans le pays d'origine en précisant la date de la première commercialisation et qu'il est toujours commercialisé.

✓ L'attestation de commercialisation dans d'autres pays, s'il y a lieu, en précisant la date de la première commercialisation et qu'il est toujours commercialisé.

✓ Le suivi de pharmacovigilance dans les pays où le médicament biosimilaire est commercialisé.

✓ le plan de gestion de risque et un plan pharmacovigilance décrivant les activités post commercialisation ainsi que les démarches proposées pour suivre la sécurité du médicament biosimilaire. Ce plan doit intégrer le système de surveillance des événements indésirables signalés avec ses médicaments incluant les données sur l'immunogénicité.

✓ L'engagement du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique demandeur à suivre la sécurité du médicament biosimilaire après sa commercialisation.

Il est à préciser également que des rapports périodiques de sécurité sur l'utilisation des médicaments biosimilaires, après leurs mises sur le marché, doivent être déposés auprès de l'administration.



Conclusion

Le médicament biosimilaire a un rôle majeur dans la politique de santé de notre pays notamment en garantissant un accès à des soins innovants à moindre coût et à aider à la réalisation d'économies. Un dossier d'AMM solide avec des preuves d'équivalence étayées par des données de qualité, sécurité et d'efficacité, un système de vigilance et de traçabilité post-autorisation, permettant un suivi de leur tolérance à long terme et une évaluation de l'impact des « *switchs* », sont les facteurs clés de l'introduction et de succès des médicaments biosimilaires. La loi 17/04 qui porte code de médicament et de la pharmacie vient d'être renforcée par le décret 02-14-841 de ministère de la santé. Une réglementation qui coïncide la perte de brevet de nombreux biomédicaments ses quatre prochaines années.

Jusqu'à aujourd'hui quelques dizaines de médicaments biosimilaires ont été autorisés sur le marché qui cible des pathologies lourdes et chroniques tels que les cancers et les maladies inflammatoires chroniques.

Une avancée qui va certainement stimuler nos industriels locaux à réussir le challenge et adopter une vision des biosimilaires afin de tourner l'industrie pharmaceutique d'une culture de production des médicaments chimiques à un processus de production biologique.



Résumé

Résumé

Titre: Intérêts économiques et aspect réglementaire des biosimilaires.

Rapporteur : Pr. CHERRAH Yahya

Auteur : AHAMROUNI Jaouad

Mots clés: biosimilaires, réglementation, pharmacovigilance, interchangeabilité.

Le médicament biosimilaire par définition est un médicament biologique qui est similaire en termes de qualité, de sécurité, et d'efficacité par rapport au médicament de référence. Contrairement au médicament générique qui est une copie identique de son principe, les biosimilaires et les biomédicaments en général sont des protéines à haut poids moléculaires très complexes obtenues à partir de cellules vivantes.

Du fait de leur nature intrinsèque, la complexité de leur production, de leur contrôle qualité et de leur évaluation réglementaire, les biosimilaires nécessitent un niveau d'expertise et un savoir faire plus particuliers.

Leur fort pouvoir immunogène et les variations moléculaires inter lots qui sont des caractères inhérents des biomédicaments, sont à l'origine d'une procédure d'approbation plus stricte et rigoureuse. Basée sur une démonstration de la similarité avec le produit de référence via des exercices de comparabilité des attributs qualité, non cliniques et cliniques, et un dossier complet de pharmacovigilance qui comporte un plan de gestion de risque post commercialisation.

Avec l'arrivée à expiration d'ici 2020 des brevets des bioblockbusters clés et à haut revenu, les économies attendues des biosimilaires sont très considérables notamment pour les systèmes de santé et les organismes payeurs. Un secteur très prometteur en forte croissance paraît très attractif pour un grand nombre de concurrent qui voient leur avenir dans ces thérapies non innovantes et à forte valeur ajoutée.

Aujourd'hui la réglementation marocaine sur les biosimilaires est renforcée par l'arrivée de dernier décret de ministère de la santé qui arrête et définit les modalités d'enregistrement des médicaments biosimilaires.

Abstract

Title : Economic interests and regulatory aspects of biosimilars.

Reporter: Pr. CHERRAH Yahya

Author: AHAMROUNI Jaouad

Keywords: Biosimilars, regulation, pharmacovigilance, interchangeability.

The biosimilar drug by definition is a biological drug that is similar in terms of quality and safety and efficacy compared to the reference drug. Unlike the generic drug, which is an identical copy of its origin, biosimilars and biomedicines in general are very complex high molecular weight proteins obtained from living cells.

Due to their intrinsic nature, the complexity of their production, quality control and regulatory evaluation of biosimilars requires a more specific level of expertise and know-how.

Their strong immunogenicity and inter-batch molecular variations, which are inherent characteristics of biomedicines, are the basis for a stricter and rigorous approval procedure based on a demonstration of similarity to the reference product through comparability exercises of quality, non-clinical and clinical attributes, and a complete record of pharmacovigilance that includes a post-marketing risk management plan.

With the expiry of patents by key bioblockbusters and high-income bioblockbusters by 2020, the expected savings of biosimilars are very considerable, particularly for health systems and paying agencies. A very promising sector in strong growth seems very attractive for a large number of competitors who see their future in these non-innovative therapies with high added value.

Today, the Moroccan regulation on biosimilars is reinforced by the arrival of the latest decree of the Ministry of Health which defines the registration's modalities of biosimilar drugs.

الملخص

العنوان: الغاية الاقتصادية والإطار التشريعي للأدوية البيومتماثلة

الكاتب: أمروني جواد

الكلمات الأساسية: بيومتماثل، تشريع، اليقظة دوائية، القابلية لتغيير.

الدواء البيومتماثل يعرف كدواء حيوي بيولوجي متشابه من ناحية الجودة والسلامة والفعالية مقارنة مع الدواء المرجعي.

بعكس الدواء الجنييس الذي يعتبر نسخة متشابهة تمام مع الدواء الأصلي.

الأدوية البيومتماثلة والبيولوجية عموما هي بروتينات ذات كتلة جزيئية عالية معقدة يحصل عليها انطلاقا من خلايا حية.

ونظرا لطبيعتها الداخلية وصناعتها المعقدة ومراقبة جودتها وتقييمها التشريعي فهي تحتاج إلى مستوى تجربة عالي وخبرة خاصة.

قدرتها العالية على توليد مقاومة مناعية والتغيرات الجزيئية هي من خصائص الادوية البيولوجية وتعتبر هذه الخصائص الأصل في إجراءات ترخيص أكثر صرامة ودقة بحيث تركز على دراسة تمكن من تبيين وبرهنة على التماثل والتطابق مع المنتج المرجعي. عن طريق تمارين المقارنة لصفة الجودة والتجارب الغير السريرية والسريرية وملف كامل لليقظة الدوائية يتوفر على مخطط لإدارة المخاطر بعد التسويق.

مع بلوغ إنتهاء الحماية القانونية في أفق 2020 للأدوية البيولوجية الأكثر أهمية والمحقة لعائدات مهمة. الإقتصاد المنتظر من الأدوية البيومتماثلة هو جد معتبر خاصة بالنسبة لأنظمة التغطية الصحية، قطاع جد واعد يحقق نسبة نمو مهمة وجاذبية كبيرة لعدد من المتنافسين الذين يرون مستقبلهم في هذا النوع من الادوية اللامبتكرة وذات قيمة مضافة عالية.

اليوم القانون المغربي للأدوية البيومتماثلة تم دعمه مع وصول المرسوم الأخير لوزارة الصحة حيز التطبيق الذي يعرف الدواء البيومتماثل والمساطر الإدارية لتسجيله.



Références

- [1]. Décret n° 02-14-841 (5 août 2015). Ministère de la santé.
- [2]. ANSM. Les médicaments biosimilaires: Etat des lieux. Mai 2016[en ligne]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf [consulte le 10 septembre 2016]
- [3]. OMS Guidelines on the evaluation of similar biotherapeutic products (SPBs) Octobre 2009.[en ligne] disponiblesur : http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf[consulte le 10 octobre2016]
- [4]. EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products 26 avril 2013. [en ligne] disponiblesur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf [consulté le 12 octobre 2016]
- [5]. Questions and Answers: issuance of three draft guidance documents on biosimilar product development [en ligne] disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm291186.htm>[consulté le 9 novembre 2016]
- [6]. Décret n° 02-14-841 (5 août 2015). Ministère de la santé.
- [7]. Pierette zorzi ; congrès de pharmaco épidémiologie et pharmaco économie rabat le 14-15-16 octobre 2016.
- [8]. Développement & conseil, 2008 LEEM accessible sur[internet] : <http://www.leem.org/sites/default/files/1341.pdf>[consulté le 14 novembre 2016]

- [9]. Le Pen C. Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014. [internet] <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf> [consulté le 14 novembre 2016]
- [10]. ANSM. Les médicaments biosimilaires: Etat des lieux. Mai 2016[en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf[consulté le 10 septembre 2016]
- [11]. Biotecanada.[en ligne] disponible sur : <http://www.biotech.ca/wpcontent/uploads/2016/03/Demystifying-Biosimilars-Guide-English-.pdf>[consulté le 22 septembre 2016]
- [12]. fabrication des biomédicament [internet].hospira. [consulte le 28 novembre 2016] disponible sur : https://www.hospira.fr/fr/about_hospira/biologics/biologics_manufacture
- [13]. mepha. Biosimilaires[en ligne] disponible sur: http://www.mepha.ch/Documents/Biosimilars/Laienbrosch_F.pdf [consulté le 5 septembre 2016]
- [14]. société française de pharmacologie et de thérapeutique. ATELIERS DE GIENS 2014/PHARMACOLOGIE CLINIQUE. Thérapie 2015 Janvier-Février; 70 (1): 37–46 DOI: 10.2515/thérapie/2014 233 [en ligne] <http://www.journaltherapie.org/articles/therapie/pdf/2015/01/therapie140033.pdf>[consulté le 18 novembre 2016]
- [15]. Trouvin J.-H. Caractéristiques des biosimilaire. In Prugnaud J.-L. Trouvin J.-H. Les biosimilaires (chapitre 1). Springer Paris 2001; 1-27
- [16]. Kelley B. Industrialization of mAb production technology The bioprocessing industry at a crossroad. MAbs. 2009 October, p. 443-452.

- [17]. Takween. Production de protéines recombinantes [en ligne]. Disponible sur :
http://www.takween.com/biotechnologies/proteines_recombinantes.html
- [18]. Munro T, Mahler S, Huang E, et al. Bridging the gap Facilities and technologies for development of early stage therapeutic mAb candidates. mAbs, 2011 October, p. 440-452.
- [19]. DeFranco A, Robertson M, Locksley R. Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. 2009 Mars ; Edition De Boeck; p. 162.
- [20]. Siberil S, Dutertre C, Boix C et al. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique, un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie. Transfusion Clinique et Biologique 12, 2005, p. 114-122.
- [21]. Cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéines de fusion. Hervé Watier Jean-Michel Bidart [en ligne] disponible sur:
<http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.13.-anticorps-the0301rapeutiques.pdf> [consulté le 25 novembre 2016]
- [22]. Jørgensen, K. *et al.* Biosimilar infliximab (ct-p13) is not inferior to originator infliximab: Results from the 52-week randomized NOR-SWITCH trial. United European Gastroenterology Week (UEGW) 2016; LB15
- [23]. Division de médicament. direction de médicament et de la pharmacie.
- [24]. entretiens externes-GABI online-uspto-EMA [en ligne] disponible sur :
<http://www.smart-pharma.com/uploads/files/Extraits-du-Rapport-Biosimilaires-2015---Fr.pdf> [consulté le 17 décembre 2016]
- [25]. IMS Health, MIDAS, MAT Sep 2014, Décembre 2015

- [26]. assessing biosimilar uptake and competition in European markets, IMS health, octobre 2014
- [27]. delivering on the potential of biosimilar medicines. IMS INSTITUTE for healthcare informatics. MARCH 2016
- [28]. IMS Health, MIDAS;IMS HEALTH MARKET prognosis; IMS institute for healthcare informatics, dec 2015
- [29]. IMS medicines outlook through 2016 (juillet 2012)analyses smart pharma consulting
- [30]. Erwin A. Blackstone, PhD; Joseph P Fuhr J. The Economics of Biosimilars. Am Health Drug Benefits. 2013 Sep-Oct; 6(8): 469–478 disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>[consulté le 22 septembre 2016]
- [31]. Bio-dynamism. Insights into the Biosimilars market: An overall perspective. Grant Thornton; 2013. [en ligne] http://www.grantthornton.in/globalassets/1.-member-firms/india/assets/pdfs/bioasia_2013.pdf [consulté le 17 décembre 2016]
- [32]. IMS Health. Rickwood S, Di Biase S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market.
- [33]. Bio-dynamism. Insights into the Biosimilars market: An overall perspective. Grant Thornton; 2013. [en ligne] http://www.grantthornton.in/globalassets/1.-member-firms/india/assets/pdfs/bioasia_2013.pdf [consulté le 17 décembre 2016]
- [34]. IMS analysis. Benchmark from deloitte & Thomson reuters research 2010
- [35]. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape [en ligne]

<http://weinberggroup.com/pdfs/>

Shaping_the_biosimiliars_opportunity_A_global_perspective_on_the_evolving_biosimiliars_landscape.pdf

- [36]. Terry Hisey R, Jacoby R, Hoffmann T, Chatterji A. The follow-on biologics market: Enter at your own risk. Deloitte; 2011.
- [37]. Médicaments biologiques: des solutions efficaces qui ont leur prix. MARTIN PRIMEAU **Publié le 22 février 2012** [en ligne] sur : <http://affaires.lapresse.ca/économie/santé/201202/22/01-4498489-medicaments-biologiques-des-solutions-efficaces-qui-ont-leur-prix.php> [consulté le 22 septembre 2016]
- [38]. Saving \$1 trillion over 10 years. Generic drug savings in the US Fourth annual edition: 2012 [en ligne] Disponible Sur: <http://www.ahipcoverage.com/wp-content/uploads/2012/08/2012-GPHA-IMSGENERIC-SAVINGS-STUDY.pdf>[consulté le 22 octobre 2016].
- [39]. Erwin A. Blackstone, PhD; Joseph P Fuhr J. The Economics of Biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Sep-Oct; 6(8): 469–478 disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>[consulté le 22 septembre 2016]
- [40]. Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires. Smart Pharma Consulting. février 2015.
- [41]. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape Décembre 2011 [en ligne]. Disponible sur:

- http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf [Consulté le 10 Fév. 2015].
- [42]. Communiqué de presse Roche. Bâle; Jan. 2013 Disponible sur: <http://www.roche.com/med-cor-2013-01-31-f.pdf> [consulté le 2016].
- [43]. Terry Hisey R, Jacoby R, Hoffmann T, Chatterji A. The follow-on biologics market: Enter at your own risk. Deloitte; 2011.
- [44]. Les enjeux des biosimilaires, du model économique a la valorisation. Thèse DUFFAUD Maxime soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble le 19 juin 2015
- [45]. Chiffres d'affaires de humira de abbvi 2011 [en ligne] disponible sur : <https://fr.statista.com/statistiques/574238/>
- [46]. Le monde. Economie. Le laboratoire AbbVie met la main sur Pharmacyclics pour 21 milliards de dollars 5/03/2015 [en ligne] disponible sur : http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/03/05/le-laboratoire-abbvie-met-la-main-sur-pharmacyclics-pour-21-milliards-de-dollars_4587521_3234.html [consulté le 15 novembre 2016]
- [47]. [en ligne] disponible sur : <http://www.industrie.com/pharma/amgen-diminuera-de-20-ses-effectifs,58047> [consulté le 15 novembre 2016]
- [48]. [en ligne] disponible sur : <http://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2016/11/ Mylan-renforce-son-portefeuille-de-biosimilaires-.aspx> [consulté le 15 novembre 2016]
- [49]. [en ligne] disponible sur : http://www.challenges.fr/entreprise/novartis-affiche-ses-ambitions-dans-les-biosimilaires_17284 [consulté le 15 novembre 2016]

- [50]. [en ligne] disponible sur:<http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20140417trib000825778/samedi-biocon-la-biopharma-indienne-qui-defie-les-big-pharmas.html>[consulté le 22 octobre 2016]
- [51]. [en ligne] disponible sur:<http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/samsung-a-t-il-les-moyens-de-devenir-le-numero-1-des-medicaments-biosimilaires-604959.html>[consulté le 15 novembre 2016]
- [52]. QuintilesIMS : La nouvelle fusion crée un important prestataire de services d'information et de soins de santé intégrés à des technologies 3/10/2016 [en ligne]
Disponible sur : <http://www.zonebourse.com/QUINTILES-TRANSNATIONAL-H-13170338/actualite/QuintilesIMS-La-nouvelle-fusion-cree-un-important-prestataire-de-services-d-information-et-de-soin-23155822> [consulté le 19 décembre 2016]
- [53]. World Health Organization (WHO), Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60^{ème} réunion de WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Octobre 2009
- [54]. Directive 2001/83/EC du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128)
- [55]. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 136, 30/04/2004, p. 34 – 57)

- [56]. Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 348, 31/12/2010, p. 74 – 99)
- [57]. Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (JO de l'UE L 174, 1/7/2011, p. 74-87)
- [58]. La réglementation européenne et américaine des médicaments Biosimilaires. Thèse de doctorat en pharmacie Soutenue publiquement le 07 mai 2013 Par M. Koussayla BOUKHALFA université de Lille
- [59]. Les biosimilaires en 15 questions CLAUDE LE PEN avril 2015
- [60]. ICH, ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, 1997.
- [61]. ICH, ICH Topic Q 5 B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products, 1996.
- [62]. ICH, ICH Topic Q 5 C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1996.
- [63]. ICH, ICH Topic Q 5 D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1998.

- [64]. ICH, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005.
- [65]. ICH, ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999.
- [66]. ICH, Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 2011.
- [67]. rapport de la commission européenne Réf. Ares(2014)4263293 - 18/12/2014
- [68]. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (*Draft Guidance*). February 2012
- [69]. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (Draft). May 2012. EMA/CHMP/BWP/247713/2012
- [70]. Les biosimilaires. Editors: **Prugnaud**, Jean-Louis, **Trouvin**, Jean-Hugues springer 2011 page 31 33.
- [71]. Hospira [en ligne] disponible sur : https://www.hospira.fr/fr/about_hospira/biologics/biologics_regulatory_process [consulté le 12 décembre 2016].
- [72]. International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10. Current Step 4 version. 20 juillet 2000.

- [73]. International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles For Clinical Trials E9. Current Step 4 version. 5 février 1998.
- [74]. *Néphrologie & Thérapeutiques* 5 (2009) 6-9 Législation européenne sur le développement des biosimilaires : les recommandations de l'EMA concernant l'efficacité et la sécurité. London *Service de néphrologie, Centre Hospitalier Manhès, Fleury-Mérogis*
- [75]. European Commission, What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products, 2013.
- [76]. European Medicines Agency [En ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp. [consulté le 14 octobre 2016]
- [77]. <http://www.arcat-sante.org/a/essais/annexes/europe.html>
- [78]. rapport de la commission européenne Réf. Ares(2014)4263293 - 18/12/2014
- [79]. Directive 2010/84/UE, Règ. (UE) 1235/2010
- [80]. bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPP) Module VI – Gestion et signalement des réactions indésirables aux médicaments. Union européenne.
- [81]. Directive 2001/83/CE, amendée ; Article 102, paragraphe 1
- [82]. L'analyse mensuelle du marché des médicaments. IMS Health mai 2016 lettre d'information n°90
- [83]. World Health Organization, Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009.

- [84]. Bourgoin AF, Nuskey B. White paper: an outlook on U.S. biosimilar competition. *Drugs Today*. 2013;49(6):399–410. doi:10.1358/dot.2013.49.6.2012938.
- [85]. Government US. Patient Protection and Affordable Care Act. 2010:1–906.
- [86]. Gorman SP, Pishko A, Iwanicki J, Stone-Hulslander J. Review of Intellectual Property Law 2012-2013 Biosimilars Act: The United States' Entry into Regulating Biosimilars and Its Implications, The. Marshall J, ed.
- [87]. Holloway C, Mueller-Berghaus J, Lima BS, et al. Scientific considerations for complex drugs in light of established and emerging regulatory guidance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1276(1):26–36. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06811.x.
J.S. food and drug administration, www.fda.gov
- [88]. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (*Draft Guidance*). February 2012
- [89]. Section 351 (k) de Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F:Enregistrement-Produitsbiologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques
- [90]. Conférence national de sante juillet 2013 a Marrakech
- [91]. Loi 17/04 et son décret d'application n°2-14-841
- [92]. Vidal 2 mars 2015 [en ligne] disponible sur :

https://www.vidal.fr/actualites/15044/remsimina_infliximab_1er_medicament_biosimilaire_de_remicade/ [consulté le 10 janvier 2017]

- [93]. Référence : Sandoz – Teva – Lonza – Analyses Smart Pharma Consulting. février 2015 [en ligne] disponible sur : <http://www.smart-pharma.com/uploads/files/Extraits-du-Rapport-Biosimilaires-2015-Fr.pdf> [consulté le 14 janvier 2017]



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

الغاية الإقتصادية والجانب التشريعي للأدوية البيومتماثلة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: جواد أحمروني

المولد في: 03 يوليوز 1991 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: بيومتماثل – تشريع – اليقضة الدوائية –
القابلية للتغيير.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد حصار

أستاذ في علم الصيدلة السريرية

مشرف

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة: حنان ركاين

أعضاء

أستاذة في علم وظائف الأعضاء

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية