



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 055

# Étude de «cost-effectiveness» des médicaments biosimilaires en oncologie

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/06/2020

PAR

Mlle. **Loubna MEKHCHOUN**

Née Le 29 Aout 1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Biosimilaires – Bevacizumab – Cancer colorectal – Cancer pulmonaire – Coût

## JURY

Mme. **R. BELBARAKA**

Professeur d'Oncologie Médicale

PRESIDENTE

M. **M. ZYANI**

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mme. **M. ZAHLANE**

Professeur de Médecine Interne

Mme. **M. GHAZI**

Professeur de Rhumatologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

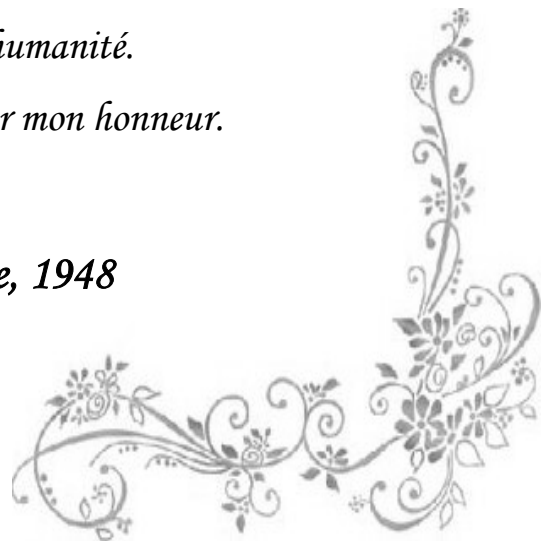
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nistrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALILaila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie -Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique ethygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI	Oto-Rhino - Laryngologie

		Mohammed	
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie – réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019**



*DÉDICACES*



*A ceux qui se sont investis corps et âme pour m'aider et  
m'encourager à aller de l'avant  
A ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans les moments  
les plus difficiles  
A ceux à qui je dois tant.*



*Je dédie cette thèse*

*A Allah, Tout puissant*

*Qui m'a inspiré et m'a guidé vers le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements pour votre clémence et votre miséricorde*

*A MES PARENTS, mes piliers :*

*Mme Touria AMEJMOUL et Mr Lahoussine MEKHOUN*

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.*

*Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité. Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Merci de nous avoir offert cette vie pleine d'amour et de bonheur.*

*Si j'en suis là c'est grâce à vous. Vous nous avez donné le meilleur et la vie a toujours été simple et facile. Un merci ne suffira jamais mais en tout cas vous avez tout mon amour et pour toujours.*

*Qu'ALLAH le tout puissant vous bénisse et vous accorde longue vie.*

*A mes très chères sœurs Marieme ET Soukaïna :*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Ma réussite et aussi la votre. Vous êtes pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité.*

*A mon grand-père maternel Issa AMEHOULL*

Merci pour ton soutien et tes conseils utiles, je t'aime Ba Issa. C'est grâce à toi et à Mi Malika (que son âme repose en paix) que j'ai pu commencer mes études de médecine. Je n'oublierai jamais vos efforts et sacrifices, qui grâce à eux j'ai pu réaliser mon rêve. Je ne pourrai jamais vous remercier assez. Je te dédie ce modeste travail qui est le tien et si je suis aujourd'hui là c'est grâce à ton soutien inconditionnel tes prières et louanges à Dieu pour moi jours et nuits. Que le bon Dieu vous protège, vous accorde la santé et une longue vie inchaalah. Je t'aime Ba Issa.

*A mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines :*

*A toute la famille MEKHOULL*

*A toute la famille AMEHOULL*

*A ma tante Halima EL OMARI*

*A Docteur Leïla BOUCHEMAMA et Wissal BOUCHEMAMA*

*A Christiane MEKHOULL*

*J'aurai aimé vous rendre hommage un par un. Votre générosité et votre soutien m'ont particulièrement touché.*

*J'ai le plaisir de vous dédier ce modeste travail.*

*Merci pour votre soutien et vos encouragements.*

*Permettez-moi de vous témoigner tous les respects que vous méritez ainsi que ma profonde affection que je vous porte sans condition.*

*Que Dieu le tout puissant vous protège et vous procure une vie pleine de bonheur et de réussite*

*A la mémoire de ma grand-mère maternelle Malika EL OMARI*

*Cela fait un bon moment que tu nous as quittés, mais nos souvenirs et ton amour restent gravé dans mon cœur. Tu réussissais toujours avec ton énergie positive et ton sourire rayonnant à nous rendre heureux.*

*Aucun mot ne peut stipuler ta grandeur et tes bienfaits pour toutes les générations de notre famille.*

*Merci pour ta générosité, ton soutien et pour tout les moments que nous avons pu passer ensemble. J'aurai bien aimé partager ce moment avec toi ... mon amour pour toi est éternel. Que dieu vous ait en sa sainte garde, Amen.*

*A la mémoire de mon oncle Lahcen MEKHOUN que j'aime tant :*

*Cher oncle, je suis privilégiée d'avoir eu dans ma vie un oncle comme toi.*

*Je conserve dans ma mémoire de merveilleux souvenirs du temps passé avec vous. Vous resterez dans mon cœur pour l'Éternité. Tu m'as toujours soutenu et cru en moi dans mes moments les plus difficiles.*

*N'importe où et n'importe comment, tu avais toujours su comment rendre les gens heureux. Que votre âme repose en paix.*

*A la mémoire de ma grand-mère paternelle Dhiba EL AMMARI*

*Je me souviens comme si c'était hier de notre dernier jour ensemble, notre dernier câlin et ton dernier sourire. Parfois je trouve toujours du mal à croire que tu n'es plus avec nous. Tu me manque Hanna. J'aurais bien aimé partager ma joie avec toi aujourd'hui, j'aurais bien aimé que tu sois avec nous aujourd'hui ... tu resteras à jamais dans nos cœurs.*

*Que dieu vous ait en sa sainte garde, Amen.*

*A la mémoire de mon grand-père paternel Brahim MEKHOOUN*

*Que Dieu tout puissant t'accorde sa Clémence et sa miséricorde*

*A la mémoire de mon cousin Mehdi EL OUADAH*

*Cher cousin, tu nous as quittés trop tôt et ça nous brise toujours le cœur.*

*J'ai toujours admiré ton innocence et ta bonne foi. Tu nous manque*

*Mhidou. Que ton âme repose en paix.*

*A Ouiame AIT EL KADDI*

*Grâce à toi, je ne me suis jamais sentie seule. Peu importe la situation dans laquelle je me trouvais, j'ai toujours su que je pouvais compter sur toi. Tu es une vraie bénédiction. Ma chère et tendre soulsister pour la vie, merci de m'avoir tenu la main pendant mes jours les plus sombres, merci d'avoir rendu mes jours heureux encore plus heureux et merci . J'ai le plaisir de te dédier ce modeste travail en te souhaitant tout le bonheur du monde. Que Dieu le tout puissant te bénisse.*

*A Stéphanie Hänsch*

*Je n'aurais jamais pensé que tu allais devenir l'une des personnes les plus importantes pour moi. Merci pour ton soutien et ton amour, mais surtout merci pour ton honnêteté et ta pureté. J'ai de la chance de te connaître.*

*J'ai le plaisir de te dédier ce modeste travail en te souhaitant tout le bonheur du monde. Que Dieu vous bénisse, toi et ta famille.*

*A à tous mes amis et collègues :*

*Merci pour votre soutien aux moments de doute et pour tous les moments sympathiques passés ensemble. En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail,*

*A tous mes maîtres qui m'ont transmis leur savoir,*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer ...*



*REMERCIEMENTS*



*Je remercie tous les membres du jury d'avoir bien voulu donner de leur temps pour lire ce travail.*

*A notre maître président de thèse Mme. BELBARAKA Rhizlane,  
Professeur d'Oncologie médicale au CHU de Marrakech*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

*A notre maître et Directeur de thèse Mr. ZYANI Mohammed, Professeur  
et Chef de service de Médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne  
Marrakech*

*Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans épargner aucun effort pour me guider. Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, vos encouragements et votre disponibilité, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables. Je n'oublierai jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en m'accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de ma gratitude, mon admiration et mon profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse Mme. ZAHLANE Mouna, Professeur de  
Médecine interne au CHU de Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger ce travail. Nous portons une grande considération tant pour  
votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles. Veuillez  
trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre  
sincère reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse Mme. GHAZI Miriame, Professeur de  
Rhumatologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur de siéger dans ce jury.*

*Je vous remercie de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous  
avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, Madame, l'expression de notre sincère gratitude.*

*A mon maître Mr ESSADI Ismaïl, Professeur et chef de service  
d'Oncologie médicale à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech*

*A qui je dois ma reconnaissance et mon profond respect pour ses conseils  
constructifs, sa gentillesse et sa disponibilité durant la réalisation de ce  
travail. Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à  
ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec  
rigueur et bienveillance.*

*Veillez agréer ma profonde gratitude et ma sincère admiration de votre  
sympathie et votre sérieux.*

*A tout le personnel médical et paramédical du service de  
Médecine interne - oncologie médicale à l'hôpital militaire Avicenne  
Marrakech*

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la  
Réalisation de ce travail.*



*TABLEAUX & FIGURES*



## Liste des tableaux

- Tableau I** : *Caractéristiques sociodémographiques des patients*
- Tableau II** : *Antécédents*
- Tableau III** : *Estimation du coût financier du traitement par bevacizumab*
- Tableau IV** : Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les Biomédicaments
- Tableau V** : Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique
- Tableau VI** : Liste des biosimilaires enregistrés au Maroc
- Tableau VII** : Liste des biosimilaires approuvés dans l'UE
- Tableau VIII** : Top global des 10 produits les plus vendus entre 2009 et 2015
- Tableau IX** : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017
- Tableau X** : Les biosimilaires utilisés en oncologie qui sont commercialisés dans l'UE

# Liste des figures

- Figure1** : *Répartition des patients selon le sexe*
- Figure2** : Répartition des patients selon la localisation tumorale
- Figure3** : *Répartition des patients selon les Circonstances de découvertes*
- Figure4** : *La Répartition des patients selon le Type histologique de la tumeur*
- Figure5** : *La Répartition des patients selon la Classification TNM*
- Figure6** : *La Répartition des patients selon la localisation des métastases*
- Figure7** : La répartition des selon le type du traitement chirurgical
- Figure8** : Répartition des patients : Chirurgie des métastases
- Figure9** : Différence du cout total entre le biosimilaire du bevacizumab et le produit de référence.
- Figure10** : Différence de cout par patient entre le biosimilaire du bevacizumab et le produit de référence.
- Figure11** : L'expiration des brevets des médicaments biologiques en Europe
- Figure12** : Exemples de l'Epoetin et Filgrastim et Somatropin
- Figure13** : L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU et États-Unis, pour 8 produits clés en 2015–2020
- Figure14** : Différentiel entre le prix public moyen d'un biosimilaire à son lancement et prix du princeps en Europe
- Figure15** : Structure d'une immunoglobuline G (IgG).
- Figure16** : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014



*ABRÉVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>EMA</b>	: Agence européenne du médicament
<b>OMC</b>	: Agence mondiale du commerce
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>PBU</b>	: Produit biologique ultérieur
<b>EuropaBio</b>	: The European Association for Bioindustries
<b>OECD</b>	: Organisation for Economic Co-operation and Development
<b>LEEM</b>	: Les entreprises du médicament
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>PK</b>	: Pharmacocinétiques
<b>PD</b>	: Pharmacodynamiques
<b>ACMO</b>	: Anticorps monoclonal
<b>UE</b>	: Union Européenne
<b>CESB</b>	: Comité d'experts de la standardisation biologique
<b>EMA</b>	: L'Agence européenne des médicaments
<b>CHMP</b>	: Comité des médicaments à usage humain
<b>MDS</b>	: Milliards
<b>IMS</b>	: L'intercontinental marketing health services
<b>PDGFR</b>	: Platelet-derived growth factor receptors
<b>VEGFR</b>	: Receptor for vascular endothelial growth factor
<b>KIT</b>	: Tyrosine-protein kinase
<b>HER</b>	: Human epidermal growth factor receptors
<b>EGF</b>	: L'epidermal growth factor
<b>Mtor</b>	: Mammalian target of rapamycin
<b>CDC</b>	: Complement-Dependent Cytotoxicity

<b>ADCC</b>	: Antibody–dependent cell–mediated cytotoxicity / cytotoxicité à médiation Cellulaire dépendante des anticorps
<b>CDR</b>	: Complementarity determining regions
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>Fab</b>	: Fragment de liaison antigène
<b>Fc</b>	: Fragment cristallisable
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>FcRn</b>	: Le récepteur néonatal Fc
<b>TMDD</b>	: Target–mediated drug disposition
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CPNPC</b>	: Cancer pulmonaire non à petites cellules
<b>CCR</b>	: Cancer colorectal
<b>FU</b>	: Fluorouracil
<b>LV</b>	: Leucovorin
<b>NO synthase</b>	: Oxyde nitrique synthase



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>	<b>4</b>
I. Type de l'étude	5
II. Population Cible	5
III. Déroulement de l'enquête	5
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion	6
V. Analyse statistique	6
<b>RÉSULTAT</b>	<b>8</b>
I. Etude descriptive	9
1. Description de la population étudiée	9
2. Données cliniques et paracliniques	10
3. Données Thérapeutiques	14
II. Etude Analytique	16
<b>DISCUSSION</b>	<b>19</b>
I. Médicaments biologiques et biosimilaires: généralités	20
1. Généralités	20
2. Définitions	21
3. Différence entre biosimilaire et générique	26
II. Le développement et caractéristiques des biosimilaires	28
1. Les principales étapes du programme de développement d'un biosimilaire sont	29
2. Evaluation de : l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité des biosimilaires	30
3. Les essais physico-chimiques et biologiques les plus couramment effectués pour assurer la similarité entre les molécules biologiques de référence et les biosimilaires	32
4. Caractéristique des biosimilaires	33
III. Etat des lieux sur les biosimilaires	34
1. Les biosimilaires commercialisés au Maroc	34
2. Les biosimilaires commercialisée dans l'UE	37
3. Principales expirations des brevets biologiques entre 2014 et 2019	39
4. Les médicaments biologiques dominant le marché mondial du médicament	39
5. Pénétration des biosimilaires dans une sélection de pays européens (2013)	40
6. La réglementation des biosimilaires	40
7. Les enjeux économiques des biosimilaires	42
8. Intérêt économiques des biosimilaires	43
IV. Les biosimilaires en oncologie	45
1. Généralités	45
2. Rappels	48
V. Le cas du biosimilaire du bevacizumab	56
1. Rappel : La classification pharmacologique des biomédicaments	56
2. Etat des lieux	57
3. Les Indications du bevacizumab:[94]	59
4. Développement du biosimilaire du bevacizumab :	61

5. L'évaluation de l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire .....	63
6. Mécanisme d'action du bevacizumab :.....	65
7. Efficacité et sécurité cliniques du bevacizumab dans le cancer colorectal et le cancer bronchique :.....	66
8. Les effets indésirables du bevacizumab :.....	69
9. Intérêt économique du biosimilaire du bevacizumab :.....	71
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>73</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>75</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>80</b>
<b>BIBLIOGRAPHIES</b> .....	<b>84</b>



*INTRODUCTION*



A l'échelle mondiale le cancer constitue un véritable problème de santé publique, que ce soit à cause de son taux élevé de mortalités ou à cause de ces conséquences sur le plan thérapeutique et économique.

Selon l'OMS le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde avec 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer.

L'impact économique croissant du cancer est considérable.

Selon l'OMS cet impact est estimé en 2010 à quelque 1160 milliards de dollars (US \$) comme coût annuel total de la maladie.

Le cancer colorectal et le cancer pulmonaire font parties des 5 principaux cancers les plus fréquents dans le monde. (104)

Les cancers colorectales et pulmonaires nécessitent une prise en charge multidisciplinaire lourde et sont à l'origine de dépenses importantes, ce qui constitue ainsi un véritable problème au niveau international et en particulier dans les pays en voie de développement comme le Maroc.

Dans ce cadre les médicaments issus de la biotechnologie jouent un rôle très important dans l'amélioration de l'offre de soin en oncologie. L'usage des biothérapies a permis de révolutionner la prise en charge de plusieurs localisations tumorales, en améliorant le pronostic de la maladie, soit en situation métastatique ou localisée.

La prescription de médicaments biosimilaires qui a stimulé la concurrence entre différents laboratoires, a pour conséquence directe, une baisse importante des prix et l'accès d'une large population de patients à cette innovation.

Les médicaments biosimilaires sont disponibles en Europe (et dans le monde) depuis 2006 (somatropine recombinante). En Europe, les biosimilaires comme les médicaments biologiques de référence font l'objet d'une procédure centralisé d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament. (4)

Les buts du médicament biosimilaire sont identiques à ceux du générique, c'est à dire faire stimuler la concurrence (arrêt du monopole), permettre l'accès à ce nouveau médicament

d'un nombre important de patients notamment dans les pays où la couverture sociale est partielle (ou absente) et la maîtrise des dépenses de santé. (105)

Le cout de développement des biosimilaires est généralement inférieur à celui des produits biologiques de référence ; et ce, grâce en partie au programme de développement clinique moins étendu, qui est requis pour l'obtention de l'approbation réglementaire. Ceci va impacter le cout économique de ces traitements, et va permettre l'accès pour un éventail très important de patients à des traitements de pointe en générant des économies permettant le financement de l'innovation en matière de santé.

Le Bevacizumab est un médicament biologique (AC anti VEGF) utilisé dans le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde non opérable, avancé, métastatique ou récidivant, en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel.

Comme les médicaments biologiques jouent un rôle important dans les soins en oncologie, l'émergence de médicaments biosimilaires apportent la promesse de nouvelles sources de valeur. C'est une option certes plus abordable, mais aussi sans danger et efficace qui ouvre des opportunités pour les systèmes de santé d'avoir la possibilité d'investir dans de nouveaux domaines, et porter secours aux budgets de soins de santé.

L'objectif principal de ce travail est de réaliser un état des lieux par rapport à l'utilisation du biosimilaire du Bevacizumab dans le traitement du cancer colorectal et pulmonaire dans leur forme métastatique au service d'oncologie médicale à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, tout en essayant de montrer l'intérêt de l'utilisation du médicament biosimilaire dans la réalisation des économies non négligeables, qui pourraient être déployées pour prendre en charge davantage de patients atteints de cancer colorectal et pulmonaire.

Ainsi, nous allons essayer de mettre en évidence le bénéfice économique en rapport avec l'usage du biosimilaire du bevacizumab commercialisé au Maroc.



*MATÉRIEL ET MÉTHODES*



## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude comparative rétrospective, réalisée au niveau du service d'oncologie médicale à l'Hôpital Militaire Avicenne de MARRAKECH sur une période de 24 mois allant de 2017 à 2019.

Cette Etude vise à déterminer l'impact économique généré par l'utilisation de l'YPEVA qui est un biosimilaire du bevacizumab commercialisé au Maroc, par rapport à l'AVASTIN qui est le produit de référence.

## **II. Population Cible :**

Les patients suivis pour cancer colorectal métastatique et le cancer bronchique bénéficiant d'une chimiothérapie comprenant l'YPEVA –un biosimilaire du BEVACIZUMAB commercialisé au Maroc– .

L'étude concerne un groupe de 25 patients répondant à ce profil colligé au niveau du service d'oncologie médicale à l'Hôpital Militaire Avicenne de MARRAKECH.

Ces 25 patients ont reçu un protocole de chimiothérapie adapté à la localisation tumorale de chaque patient en association au biosimilaire du BEVACIZUMAB (YPEVA).

## **III. Déroulement de l'enquête :**

Les données épidémiologiques, cliniques et histo-pathologiques ont été étudiées de manière rétrospective sur les dossiers des patients.

Une fiche d'exploitation a été dressée, afin d'énumérer les caractéristiques socio-épidémiologiques de nos patients, de relever les données inhérentes à la maladie et au traitement (Annexe 1).

Cette fiche a été renseignée pour chaque patient inclus lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (nom, âge, sexe)
- Les données cliniques
- Les données para cliniques
- Les données anatomopathologiques
- Les données thérapeutiques et évolutives

#### **IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

Critère d'inclusion :

- ✓ Sujets Suivies pour cancer colorectal métastatique ou bronchique ayant bénéficié d'une chimiothérapie associée au biosimilaire du BEVACIZUMAB.

Critère d'exclusion :

- ✓ Dossiers non-exploitable
- ✓ Patients avec des localisations tumorales autres que le cancer colorectal et bronchique.

#### **V. Analyse statistique :**

Les données récoltées des dossiers cliniques ont été initialement enregistrées et traitées sur une base de données EXCEL 2011.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive avec calcul de pourcentage pour les variables qualitatives et calcul des moyennes pour les variables quantitatives.

Les résultats sont rapportés dans des tableaux ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.

Ensuite, s'agissant de l'étude analytique nous avons réalisé une estimation du coût global du traitement par le biosimilaire du BEVACIZUMAB en le comparant à celui du produit de référence chez les 25 patients inclus, en se basant sur la dose moyenne prescrite pour chaque patient ; et sur, le prix hospitalier unitaire du biosimilaire et du produit de référence.



*RÉSULTAT*



## I. Etude descriptive

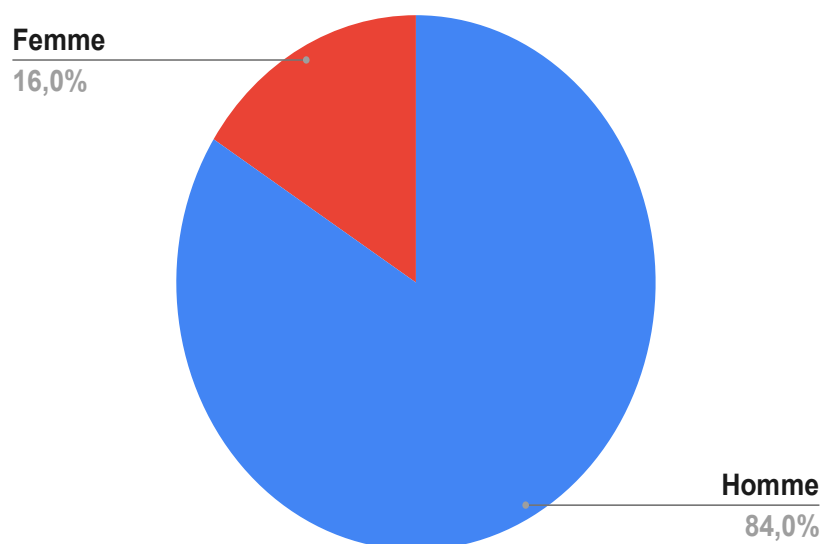
### 1. Description de la population étudiée

Le nombre total de dossiers recueillis à l'issu de la collecte des données était de 25 patients suivis au service d'oncologie médicale à l'Hôpital Militaires Avicenne de MARRAKECH.

Le tableau (I) résume les caractéristiques sociodémographiques des patients inclus dans cette étude.

**Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des patients**

Caractéristiques	Patients		
<i>Nombre de dossiers</i>	25		
<i>Age moyen (extrêmes)</i>	64,64 ans (54-79)		
<i>Milieu de résidence</i>	Urbain :	Rural :	Information non disponible :
	13 (52%)	8 (32%)	4 patients (16%)
<i>Activité physique</i>	Régulière :	Non régulière :	Information non disponible :
	6(24%)	13(52%)	6(24%)
Sexe (figure1)	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>	
	21(84%)	4(16%)	
<i>Poids Moyen</i>	56,6 kg (60-66,6kg)		



**Figure 1: Répartition des patients selon le sexe**

## 2. Données cliniques et paracliniques :

Tous les patients recrutés dans le cadre de cette étude présentent un cancer colorectal métastatique ou un cancer bronchique.

Ils ont tous reçus un traitement à base de chimiothérapie associée à l'Ypeva qui est un biosimilaire du BEVACIZUMAB.

### 2.1. ATCDS :

Pour la présente étude, l'interrogatoire a révélé que :

- 11 patients étaient tabagiques, soit 35,5% des cas.
- 5 Patients étaient suivis pour diabète, soit 16,1% des cas.
- 2 Patients avaient des antécédents de consommation d'alcool.
- 2 patients ont bénéficié d'une cholécystectomie.
- 1 patient avait un antécédent personnel de polype.
- 1 patient avait un antécédent personnel d'hernie inguinal.

Le tableau (II) résume les atcds personnels des patients inclus dans cette étude.

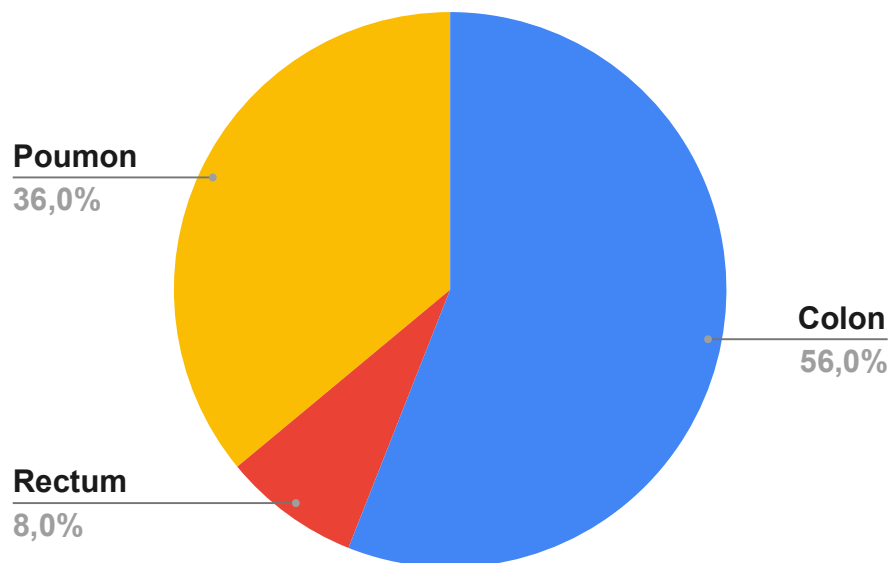
**Tableau II : Antécédents**

<b>Antécédents médicaux</b>	<b>Antécédents chirurgicaux</b>
Tabagisme : 11 cas (35,5%) Diabète : 5 cas (16,1%) Alcool : 2 cas (6,5%) Polype : 1 cas (3,2%)	Cholécystectomie : 2 cas (6,5%) Hernie inguinal : 1 cas (3,2%)

### 2.2. Localisation de la tumeur :

Dans les 25 patients inclus dans cette étude : (figure 2)

- 14 patients présentent un cancer au niveau du colon
- 2 patients présentent un cancer au niveau du rectum
- 9 patients présentent un cancer au niveau pulmonaire



**Figure 2 : Répartition des patients selon la localisation tumorale**

**2.3. Délai de consultation :**

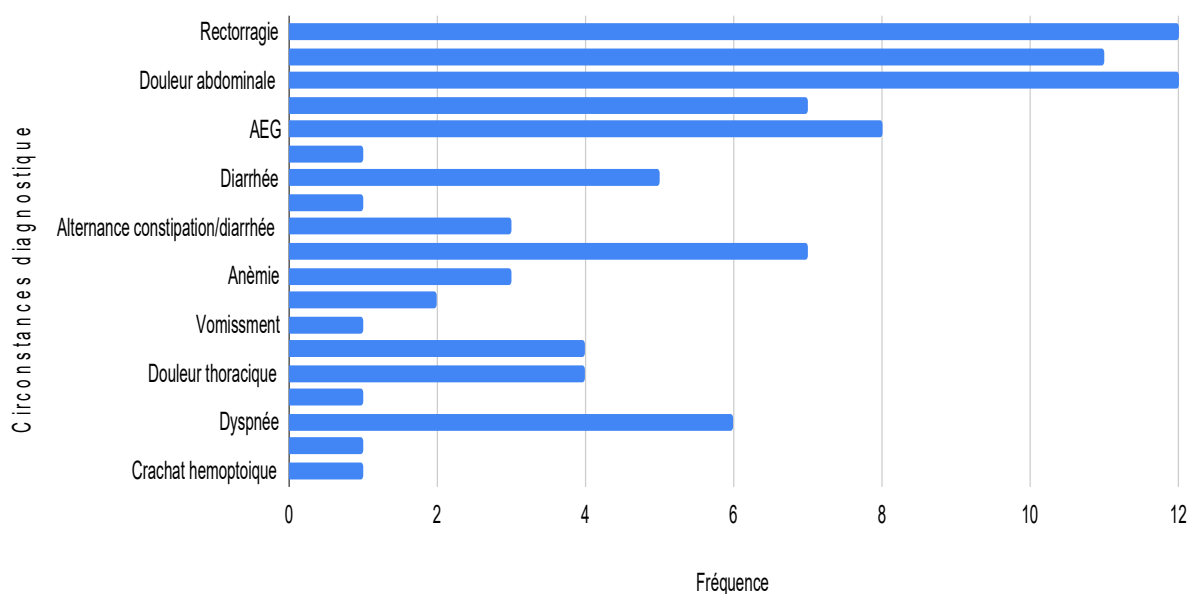
L'intervalle de diagnostique a été révélé chez les 25 patients : Le délai moyen de consultation était de 15,28 jours et les extrêmes étaient entre 2 et 90 jours.

**2.4. Circonstances de diagnostic :**

Pour les patients atteints de cancer colorectal, les circonstances de découverte les plus fréquentes étaient dominées par : les douleurs abdominales, AEG et les troubles de transit.

Concernant le cancer bronchique, les circonstances de découverte des patients inclus étaient prédominées par : la dyspnée, les douleurs thoraciques et la toux chronique.

La figure 3 résume les circonstances de découvertes trouvées chez les patients inclus dans cette étude.

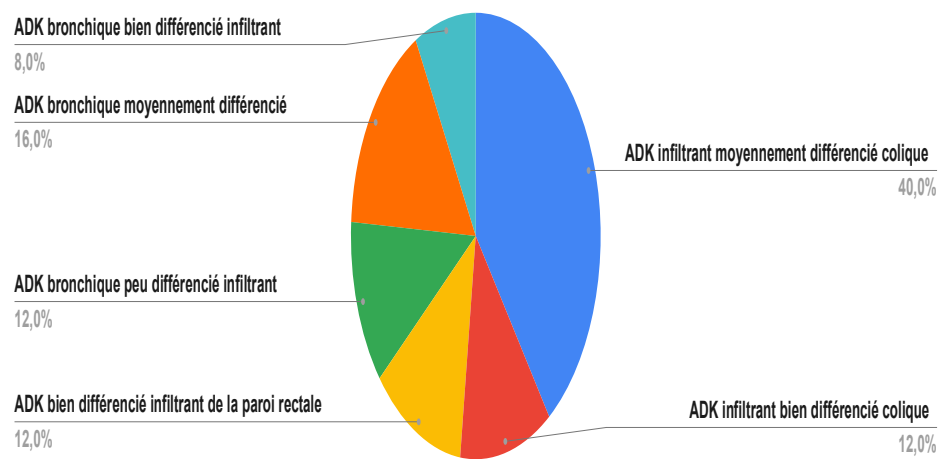


**Figure 3 : Répartition des patients selon les Circonstances de découvertes**

#### 2.5. Type histologique de la tumeur :

- *Concernant les patients atteints de cancer colorectal :*
  - 10 patients présentaient un adénocarcinome colique infiltrant moyennement différencié.
  - 3 patients présentaient un adénocarcinome colique infiltrant bien différencié.
  - 3 patients présentaient un adénocarcinome infiltrant de la paroi rectale bien différencié.
- *Concernant les patients atteints de cancer pulmonaire :*
  - 2 patients présentaient un adénocarcinome bronchique infiltrant bien différencié.
  - 4 patients présentaient un adénocarcinome bronchique infiltrant moyennement différencié.
  - 3 patients présentaient un adénocarcinome bronchique infiltrant bien différencié.

La figure 4 résume les types histologiques de tumeurs chez les patients inclus dans cette étude.

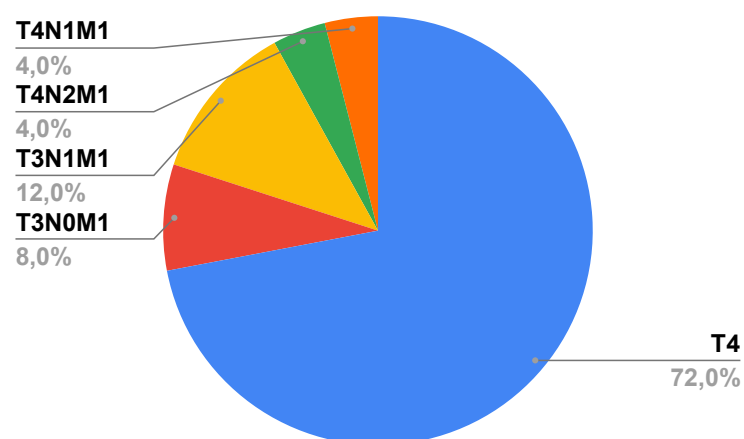


**Figure 4 : La Répartition des patients selon le Type histologique de la tumeur**

### **2.6. Classification de la tumeur :**

Plus de 50% des patients inclus dans cette étude présentaient des tumeurs stade 4. (figure5)

- 18 patients présentaient des tumeurs stade T4
- 2 patients sont atteints de tumeur stade T3N0M1
- 3 patients sont atteints de tumeur stade T3N1M1
- 1 patient : T4N2M1
- 1 patient : T4N1M1

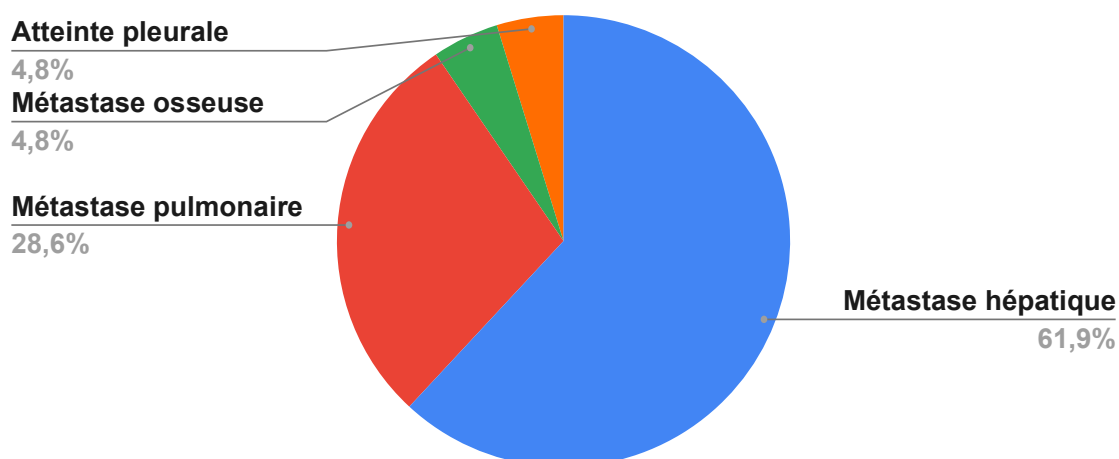


**Figure 5 : La Répartition des patients selon la Classification TNM**

## 2.7. Les métastases survenues :

- 13 patients ont développés des métastases hépatiques.
- 6 patients présentaient des métastases pulmonaires.
- 1 patient a développé des métastases osseuses.
- 1 patient présentait une atteinte pleurale.
- ✓ Pour les patients atteint de cancer colorectal, la localisation métastatique la plus fréquentes : atteinte hépatique
- ✓ Pour les patients atteints de cancer bronchique, l'atteinte du poumon controlatéral était fréquemment rencontrée.

La figure 6 résume les atteintes métastatiques chez les patients inclus dans cette étude.



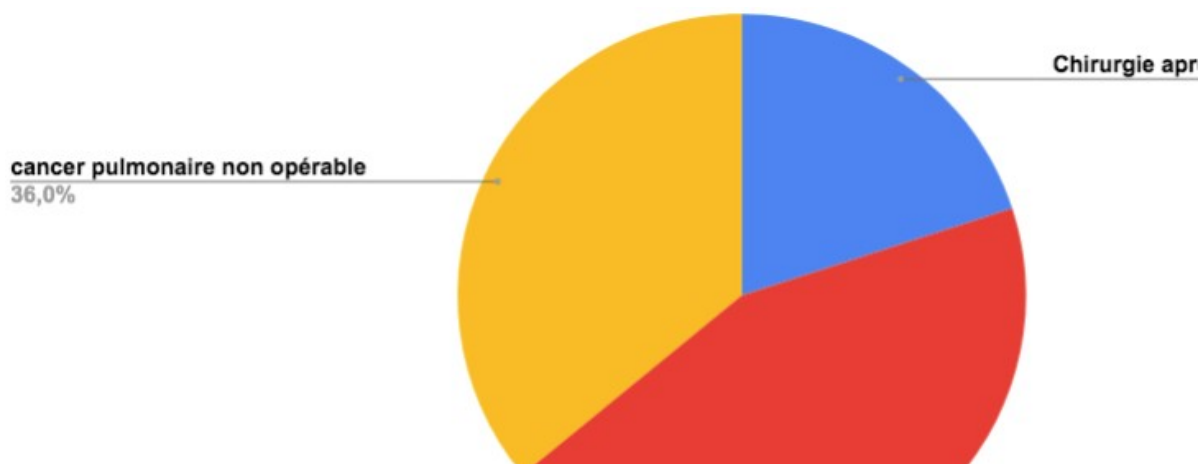
**Figure 6 : La Répartition des patients selon la localisation des métastases**

## 3. Données Thérapeutiques :

### 3.1. Traitement chirurgical de la tumeur :

- ✓ Concernant les patients atteints d'un carcinome colorectal :
  - 11 patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale avant le traitement systémique.

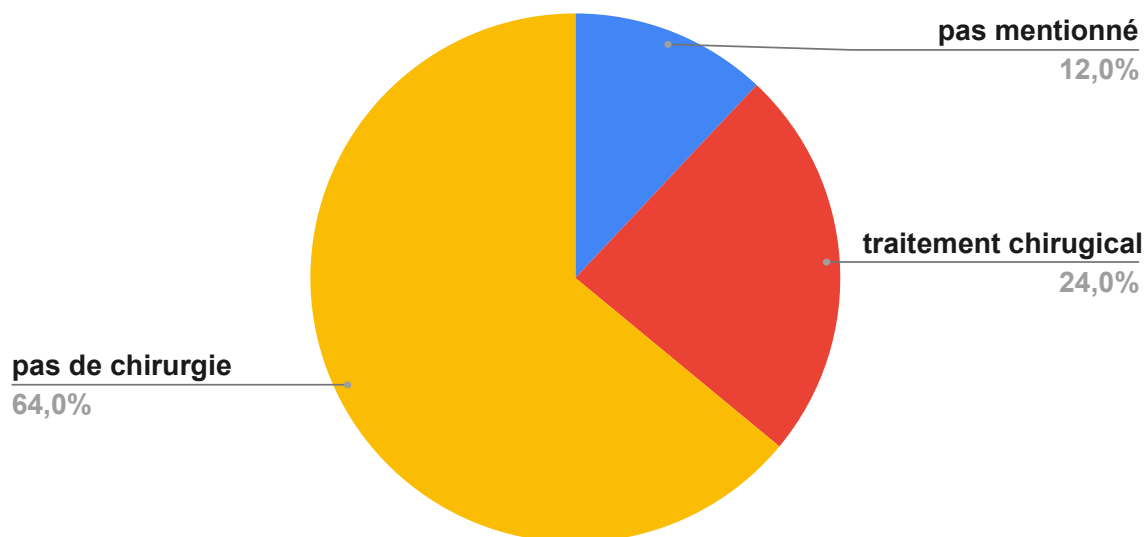
- 5 patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale après le traitement systémique. (figure 7)



**Figure 7 :** La répartition des patients selon le type du traitement chirurgical

### 3.2. La chirurgie des métastases :

Chez la population étudiée, 6 patients ont reçu un traitement chirurgical des métastases hépatiques. Le traitement n'a pas été signalé dans les dossiers médicaux de 3 patients. (Figure 8)



**Figure 8 :** Répartition des patients : Chirurgie des métastases

### **3.3. Le traitement systémique :**

-Les 9 patients atteints de cancers pulmonaires ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine associée à un biosimilaire du bevacizumab (YPEVA), à dose de 7,5 mg/kg.

Le protocole thérapeutique comportait une phase d'induction avec 6 cycles de chimiothérapie associant le Paclitaxel et l'Carboplatine en plus de l'Ypeva.

Une phase d'entretien durant laquelle les patients ont reçu l'Ypeva seul à la même dose jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

-Les 16 patients atteints de cancer colorectal métastatique ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et irinotecan ou l'oxaliplatine associés au biosimilaire du bevacizumab Ypeva à dose de 7,5 mg/kg.

Pour les patients définitivement non résecables, un traitement d'entretien a été proposé associant une fluoropyrimidine (5FU ou Capécitabine) et l'Ypeva après obtention d'un bénéfice thérapeutique jugé optimal.

## **II. Etude Analytique**

Dans cette étude nous avons calculé le poids moyen des patients inclus car la prescription du bevacizumab se fait en fonction du poids.

Par la suite nous avons déterminé la dose moyenne de la 1<sup>ère</sup> cure chez la population étudiée, puis celle de la totalité des cures reçues par les 25 patients inclus dans cette étude, avant d'estimer le cout total du traitement par biosimilaire du bevacizumab (figure 9) et le cout moyen par patient (figure 10), en fonction du prix unitaire hospitalier du biosimilaire du bevacizumab (YPEVA).

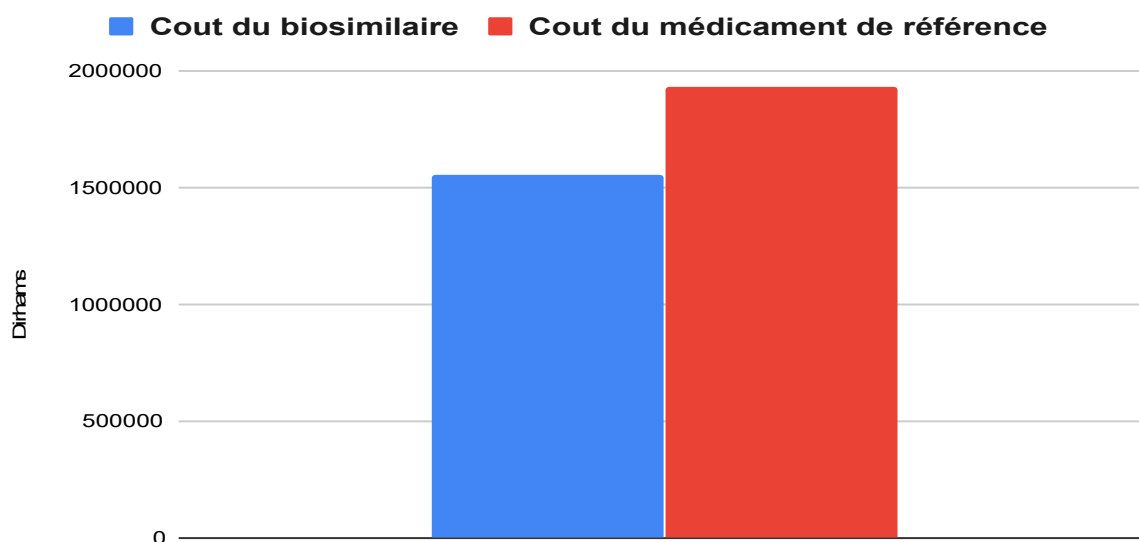
Ces résultats sont ensuite comparés à l'autre cas de figure où on estime le cout moyen, comme si les mêmes patients concernés par l'étude ont reçu le médicament de référence du bevacizumab (AVASTIN), au lieu du médicament biosimilaire (YPEVA).

Ainsi, le tableau III et les figures 9 et 10 font ressortir l'estimation du cout financier du traitement par bevacizumab, en comparant le cout financier entre le biosimilaire du bevacizumab (YPEVA) et le produit de référence (AVASTIN).

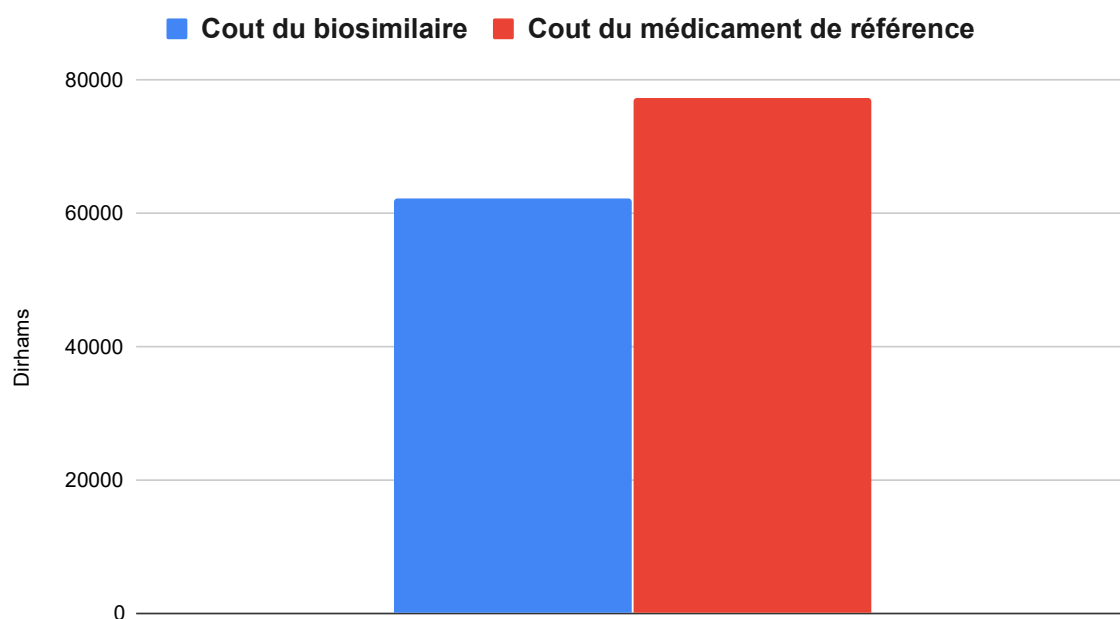
**Tableau III : Estimation du coût financier du traitement par bevacizumab**

Prix boîte unitaire du biosimilaire (YPEVA 400 mg)	Prix boîte unitaire du médicament référence (AVASTIN 400 mg)	Dose moyenne	Nombre total de cure	Cout moyen par patient du traitement par biosimilaire	Cout moyen par patient du traitement par médicament de référence	Différences de cout moyen par patient entre biosimilaire et produit de référence
9333 DH	11582 DH	425,2 mg	157 cures	62303,74 DH	77317,26 DH	15013,51 DH

Cout total du traitement par biosimilaire	Cout total du traitement par médicaments de référence	Différence de cout total entre le biosimilaire et le produit de référence
1557593,70 DH	1932931,56 DH	375337,85 DH



**Figure 9 : Différence du cout total entre le biosimilaire du bevacizumab et le produit de référence.**



**Figure 10 : Différence de cout par patient entre le biosimilaire du bevacizumab et le produit de référence.**



*DISCUSSION*



## I. Médicaments biologiques et biosimilaires: généralités

### 1. Généralités :

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

#### 1.1. Différence entre médicament biologique et médicament chimique :

**Tableau IV : Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les Biomédicaments (1)**

Médicament chimique	Médicament biologique
–Produit par des processus chimique prévisible	–Produit dans des cellules vivantes, qui sont des systèmes intrinsèquement variables et difficiles à contrôler. –Validation de la sécurité virale est indispensable pour les cellules de mammifères
–Habituellement de faible poids moléculaire	–Des molécules complexes de haut poids moléculaire avec des structures d'ordre supérieur. –Les propriétés biologiques sont très sensibles aux facteurs externes
–Relativement facile à caractériser complètement : le principal produit et les contaminants	–Difficile à caractériser –Des méthodes d'analyse sophistiquées et à jour sont nécessaires. –Substance médicamenteuse définie par le processus de fabrication
–Les méthodes biologiques sont rarement utilisées dans caractérisation des produits	–Des essais biologiques pour caractériser le produit sont indispensables (activité, immunogénicité et sécurité) –Les bio-essais sont intrinsèquement variables et la standardisation est essentielle.
–Généralement non immunogène	–Il peut être immunogène avec des conséquences cliniques variables

Le premier biomédicament mis sur le marché est l'insuline en octobre 1982.

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.

Du fait de cette complexité de conception, le budget nécessaire au développement de ces biomédicaments ne cesse de s'accroître.

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments biologiques cliniquement similaires à des médicaments biologiques de référence. Ils correspondent à une démarche générique appliquée aux médicaments biologiques à la chute des brevets.

Les biosimilaires ont les mêmes origines que les médicaments biologiques. Leur différence s'explique au niveau du choix du procédé de fabrication : choix des lignées cellulaires, des méthodes de purification et des conditions de croissance du milieu cellulaire.

Le but des médicaments biosimilaires est de diminuer le coût des médicaments biologiques en ouvrant la concurrence. Par rapport aux médicaments de référence, les biosimilaires font l'objet d'une mise sur le marché allégée mais qui comporte néanmoins des essais cliniques (ce qui les distingue des génériques).

## **2. Définitions :**

### **2.1. Médicaments biologiques :**

Par rapport aux molécules chimiques classiques, les biomédicaments sont des molécules plus complexes, de hauts poids moléculaires et purifiés par des méthodes de biotechnologies sophistiquées [2]

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. [3]

Un médicament biologique, selon la législation européenne, est un médicament qui contient un ou plusieurs principes actifs fabriqués par ou dérivés d'une source biologique. Au sens large, les médicaments biologiques contiennent une substance fabriquée en laboratoire à partir d'un organisme vivant.

Cette définition assez large englobe : [4]

- Les vaccins
- Les immunothérapies
- Les médicaments biosimilaires
- La thérapie génique
- Les thérapies cellulaires et tissulaires

Les protéines biologiques sont des molécules beaucoup plus grosses et plus complexes que les médicaments chimiques classiques ; ce qui implique qu'elles ne peuvent pas être présentées sous forme de comprimés et doivent être administrées par injection.

Il existe 3 grandes catégories de biomédicament :

- Les anticorps monoclonaux
- Les protéines recombinantes
- Les vaccins recombinants

Les médicaments issus de la biotechnologie ont un apport important dans le traitement des maladies graves, en tout premier lieu les cancers. [5]

## **2.2. Médicaments biologique de référence [5]**

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**

Comme tous les produits pharmaceutiques, les biologiques sont protégés par des brevets dans les conditions prévues par les règles de l'Organisation mondiale du commerce (OMC).

Ces brevets expirent 20 ans après leur dépôt, ce qui permet à de nouveaux entrants de produire et de commercialiser légalement les molécules tombées dans le domaine public. Ces copies sont des médicaments « génériques » dans le cas des molécules chimiques et des biosimilaires dans celui des biologiques.

Un médicament biosimilaire se définit par rapport à une spécialité biologique de références. Il est néanmoins différent de celle-ci en raison de la variabilité des matières premières et des procédés de fabrication.

On ne peut donc lui appliquer le droit commun des spécialités générique, qui suppose une profonde identité entre copie et copié. Son dossier d'enregistrement doit donc comporter des études précliniques et cliniques de manière à démontrer la similitude du profil efficacité/risque.

#### **a. Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS) [6]**

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 le Maroc : [3]**

Un médicament biosimilaire 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.

**c. Pour l'agence européenne du médicament (EMA) : [7]**

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.

**d. Pour la Food and Drug Administration (FDA): (FDA) [8]**

Un médicament biosimilaire est défini comme étant un médicament dont la biosimilarité a été approuvé telle que la définition dans la sous section:

- Que le produit biologique est fortement semblable à un produit de référence malgré des différences mineures dans les composants médicalement inactifs.
- L'absence de toute différence médicalement significative entre le produit biologique similaire et le produit de référence en termes d'activité, pureté, et sécurité du produit.

**e. Définition de l'agence canadienne de santé :**

***e.1. Produit biologique ultérieur (PBU) [9]***

Médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada, et dont la similarité a été établie avec un médicament biologique de référence.

L'autorisation d'un PBU se fonde en partie sur des données d'innocuité et d'efficacité préexistantes que l'on jugerait pertinentes en raison d'une similarité établie avec un médicament de référence et qui exerceraient une influence sur la quantité et le genre de données originales requises.

Nota : Un PBU est également appelé produit biologique similaire en Union européenne et produit suivi de protéine de suite aux Etats-Unis.

*e.2. Médicament biologique de référence :*

Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble complet de données cliniques, non cliniques et sur la qualité auquel un PBU est comparé dans le cadre d'études visant à démontrer sa similarité.

**f. Autres définitions :**

*f.1. Définition d'EuropaBio : (the European Association for Bioindustries) :[10]*

Médicament dérivé des biotechnologies, qui fait référence à un médicament d'origine biologique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché et qui est soumis à une autorisation de mise sur le marché par un demandeur indépendant.

À cet égard, un médicament biosimilaire désigne toute substance dérivée du tissu biologique ou de la matière première d'une source cellulaire vivante, présentée comme ayant des propriétés qui permettent le traitement ou la prévention de maladies chez les êtres humains, ou qui peut être utilisée chez les êtres humains en vue d'effectuer un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, qui possède des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique, et dont l'équivalence avec le médicament biotechnologique de référence a été prouvée en termes d'innocuité et d'efficacité .

*f.2. Définition de L'OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) :*

Médicament biosimilaire – version générique d'un médicament biologique (produit biopharmaceutique de haut poids moléculaire généré par des cellules d'hybridomes ou des microorganismes, animaux ou plantes recombinants). [11]

*f.3. Définition du LEEM (Les Entreprises du Médicament) : [12]*

Un médicament biosimilaire est une préparation qui succède à un médicament issu de la biotechnologie dont le procédé de fabrication n'est plus protégé.

Les biosimilaires sont comparables à leur préparation de référence sans toute fois leur être identiques. Selon LEEM les médicaments biosimilaires sont:

- ❖ Des médicaments high-tech issus de la biotechnologie.
- ❖ Généralement des principes actifs de grande taille dotés d'une structure complexe (protéines).
- ❖ Des préparations dont la fabrication exige un grand savoir-faire.
- ❖ Des médicaments dont la fabrication repose sur la «technologie de l'ADN recombinant» (un gène est transféré dans une cellule hôte pour y fabriquer la protéine souhaitée).
- ❖ Des médicaments dont la fabrication est exigeante en termes de temps et d'argent, des médicaments qui sont soumis à un important programme d'études précliniques et cliniques, préalablement défini par les autorités.
- ❖ Des médicaments comparables pour l'essentiel à une préparation de référence déjà autorisée.
- ❖ Des préparations dont l'efficacité thérapeutique a été jugée comparable à celle de la préparation de référence dans des études cliniques.
- ❖ Des médicaments dont l'innocuité et la tolérance ont été jugées comparables à celles de la préparation de référence dans des études cliniques.

### **3. Différence entre biosimilaire et générique :**

Les médicaments biosimilaires sont des molécules complexes de grande taille produites à partir d'organismes vivants (par génie génétique). Elles sont très sensibles aux conditions de fabrication. Par comparaison, les génériques sont de petites molécules produites par synthèse chimique, plus faciles à fabriquer.

Les biosimilaires sont à distinguer des génériques, qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leur médicament de référence

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. Dans ce cadre concernant les biosimilaires, il est nécessaire d'établir la comparabilité des profils efficacité/risque par rapport au produit de référence à travers un véritable dossier clinique comportant des essais sur des sujets malades dans chacune des indications demandées.

Le développement des biosimilaires nécessite des essais cliniques de phase 2 et 3 qui peuvent durer des années, impliquer de très nombreux patients dans plusieurs pays et mobiliser des moyens logistiques importants.

Ce processus rend le développement des biosimilaires largement plus coûteux à celui des médicaments générique. [13]

**Tableau V : Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique [14]**

	Générique	Biosimi
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 variable et possèdent une structure complexe.
Procédé de fabrication	Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes au laboratoire	Ils sont fabriqués à l'échelle industrielle ; la production est complexe et coûteuse ; il est impossible d'en fabriquer 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 100 tests et contrôles sont nécessaires pour établir 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, les médicaments biologiques sont sensibles aux changements de conditions de transport et de stockage. Des conditions 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 grande taille et peuvent être reconnus par le système immunitaire, induisant une réponse immunitaire.

## **II. Le développement et caractéristiques des biosimilaires :**

Dans les années 1980 sont apparus les médicaments issus des biotechnologies (ou biomédicaments) ; ce sont des protéines recombinantes, c'est-à-dire des molécules complexes en termes de taille et de structure, et qui ne peuvent pas être produites par synthèse chimique.

Les biosimilaires sont apparus par la suite dans les années 2000, suite à l'expiration des brevets qui protégeaient certaines molécules des biomédicaments. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des biosimilaires requiert des exigences lourdes avec la réalisation d'études précliniques et cliniques, suivie d'une surveillance et d'une délivrance strictement encadrées après commercialisation. [18].

Par rapport aux médicaments de référence, les biosimilaires font l'objet d'une mise sur le marché allégée mais qui comporte néanmoins des essais cliniques (ce qui les distingue des génériques). Les médicaments biosimilaires sont disponibles sur le marché mondial depuis 2006 (somatropine recombinante) [15,16]

En Europe, les biosimilaires comme les médicaments biologiques de référence font l'objet d'une procédure centralisée d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament [17].

Les buts du médicament biosimilaire sont identiques à ceux du générique, c'est-à-dire l'ouverture de la concurrence (arrêt du monopole), l'augmentation de l'accès pour les patients notamment dans les pays où la couverture sociale est partielle ou absente et la maîtrise des dépenses de santé [16].

Le développement d'un biosimilaire a pour objectif de démontrer que ce dernier a une qualité, une sécurité et une efficacité comparable à un médicament de référence. Les requis pour le dossier d'enregistrement d'un biosimilaire sont différents de ceux d'un médicament de référence, les objectifs n'étant pas les mêmes étant donné que le médicament de référence doit généralement démontrer sa supériorité à un autre traitement ou à un placebo alors que le biosimilaire doit démontrer l'équivalence à sa référence. L'enregistrement d'un biosimilaire est

donc essentiellement basé sur un exercice de comparabilité destiné à démontrer la similarité avec le produit de référence.

C'est un développement long, qui se fait en plusieurs étapes et qui est essentiellement comparatif. [19]

## **1. Les principales étapes du programme de développement d'un biosimilaire :** *[19].*

### **1.1. Analytique :**

Cette étape comprend des analyses approfondies, réalisées en laboratoire, pour établir la comparabilité du biosimilaire au produit de référence en termes de structure moléculaire et d'activité fonctionnelle.

Une fois les deux molécules princeps et biosimilaires comparées, et les différences moléculaires identifiées, le plan de développement non clinique et clinique du biosimilaire sera adapté en fonction de ces différences, afin de démontrer qu'elles n'impactent pas le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi. [20]

### **1.2. Préclinique :**

Cette étape correspond à des études en laboratoire pour confirmer que les différences entre le produit de référence et le biosimilaire n'ont aucun impact sur la sécurité ou l'efficacité.

### **1.3. Etudes pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) chez l'homme :**

Cette étape a pour but de déterminer la bioéquivalence, c'est-à-dire pour déterminer si le biosimilaire et le produit biologique de référence ont un comportement similaire à l'intérieur du corps.

### **1.4. Clinique :**

Etude clinique menée sur une population de patients pour confirmer que la sécurité et l'efficacité du biosimilaire est très similaire au produit de référence.

L'ensemble de ces essais non cliniques et cliniques rend le développement des biosimilaires plus onéreux en comparaison à celui des médicaments génériques d'origine chimique.

## **2. Evaluation de : l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité des biosimilaires [21].**

### **2.1. L'Évaluation de la Sécurité :**

Les études précliniques de sécurité sont à réaliser avant tout développement clinique du biosimilaire. Elles sont, par nature, comparatives et doivent permettre de détecter toutes différences dans les réponses entre le biosimilaire et le produit de référence. [22-23]

Les évaluations s'appuient sur des études in vitro de liaisons aux récepteurs, de réponses cellulaires montrant s'il existe des différences de réactivité et si les causes en sont connues. Les études in vivo chez l'animal doivent être conçues de façon à obtenir une information plus complète de comparaison entre le médicament biologique biosimilaire et le médicament choisi comme référence.

Ces études ont pour objectif, d'une part, d'évaluer les effets pharmacodynamiques et les activités en relation avec l'application clinique, d'autre part, de s'assurer de la toxicité non-clinique à doses répétées incluant notamment des mesures toxico-cinétiques. Celles-ci devraient comporter la détermination des titres d'anticorps, de réactivité croisée et de capacité de neutralisation.

La durée des études doit être suffisamment longue pour permettre la détection de différence dans la toxicité et/ou les réponses immunitaires entre le biosimilaire et le produit de référence.

### **2.2. L'évaluation de l'Efficacité :**

Pour évaluer l'efficacité des biosimilaires, les tests appliqués aux génériques (essentiellement l'essai de bioéquivalence) sont nécessaires, mais insuffisants.

En effet, les tests physicochimiques peuvent ne pas détecter les variantes et les impuretés des biosimilaires qui cependant peuvent modifier le profil d'efficacité et de sécurité du produit testé.

Les tests biologiques sont parfois imprécis : ils ne mesurent pas toutes les activités et peuvent donc ne pas mesurer une part de l'activité cliniquement importante.

Les études comparatives PK et pharmacodynamiques effectuées chez l'animal ont un intérêt parfois limité en raison des spécificités d'espèce (affinité pour les récepteurs, clairance).

Il est donc nécessaire d'effectuer des essais cliniques pour vérifier que l'efficacité d'un biosimilaire reste proche voire identique à celle connue du produit de référence.

Les exigences varient selon le type du médicament biologique et les indications thérapeutiques revendiquées.

Les études cliniques sont un exercice de comparabilité qui est constitué de plusieurs étapes, commençant par la PK et la PD, suivi des études cliniques d'efficacité. Les études de PK doivent montrer l'équivalence entre le biosimilaire et le produit de référence pour les paramètres clés en évaluant s'il existe des différences dans les caractéristiques de distribution et d'élimination comme la clairance et la demi-vie d'élimination. Les études sont à réaliser sur une population permettant de mettre en évidence des différences possibles.

Normalement les études cliniques comparatives sont indispensables pour la démonstration de l'efficacité.

### **2.3. L'évaluation de la Sécurité d'emploi :**

Les essais cliniques comparant les biosimilaires et leurs produits princeps sont nécessaires car le profil de sécurité peut être différent en termes de nature, sévérité ou effets indésirables.[22] La taille de la population à inclure dans les essais de pré commercialisation et la durée d'observation nécessaires pour affirmer la sécurité d'emploi du produit biosimilaire évalué sont des questions difficiles à résoudre.

Les études évaluant la toxicité à dose unique ou répétée ou la tolérance locale sont nécessaires pour certains produits, mais ne sont parfois pas suffisantes. Donc la sécurité clinique doit être suivie pendant la période de post-commercialisation.

Le demandeur d'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire doit présenter un plan de gestion de risques en pharmacovigilance, plan discuté et approuvé par les Autorités d'enregistrement et qui sera mis en œuvre après octroi de l'AMM.

#### **2.4. L'évaluation de l'Immunogénicité :**

La démonstration de l'absence d'immunogénicité est un élément essentiel des demandes d'approbation des biosimilaires. Cette exigence n'est pas requise pour les produits génériques.[22]

Les protéines peuvent en effet induire des réactions immunologiques avec formation d'anticorps. S'il s'agit d'anticorps neutralisants, l'efficacité du produit est compromise. S'ils ne sont pas neutralisants, ces anticorps peuvent entraîner des problèmes majeurs de tolérance.

L'immunogénicité des protéines complexes issues de la biotechnologie dépend de la nature de la substance active, de la présence d'impuretés, de la nature des excipients, de la stabilité du produit, ainsi que de la voie et du rythme d'administration. Elle dépend également de la population cible.

La taille des populations de patients à étudier pour valider l'absence d'immunogénicité est une question difficile. Tout cela explique que les éléments à inclure dans la partie préclinique et clinique des dossiers d'enregistrement des biosimilaires doivent être discutés au cas par cas.

### **3. Les essais physico-chimiques et biologiques les plus couramment effectués pour assurer la similarité entre les molécules biologiques de référence et les biosimilaires [24, 26, 27, 52].**

#### **3.1. Les essais physicochimiques :**

- Comparaison des séquences d'acides aminés de la structure primaire (peptide mapping)
- Évaluation des modifications post-traductionnelles (comparaison des profils de glycosylation)

- Évaluation de l'hétérogénéité (détection des isoformes)
- Évaluation de la pureté et de la présence d'impuretés résiduelles (comparaison des niveaux de monomères et d'espèces à masse moléculaire élevée)

### 3.2. Les essais biologiques :

- Évaluation de la cytotoxicité cellulaire in vitro
- Démonstration d'une activité biologique similaire (in vitro receptor-binding tests)

## 4. Caractéristiques des biosimilaires : [7].

Le médicament biosimilaire est doté de propriétés physiques, chimiques et biologiques très semblables à celles du médicament de référence. Il peut y avoir de légères différences par rapport au médicament de référence qui ne sont pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. Aucune différence ne doit affecter la performance clinique.

Les études cliniques fournies en vue de l'approbation d'un médicament biosimilaire confirment que les éventuelles différences n'auront pas d'effet sur la sécurité ni l'efficacité. Une légère variabilité n'est permise que lorsqu'il est établi scientifiquement qu'elle n'influence pas la sécurité ni l'efficacité du médicament biosimilaire.

La marge de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est la même que celle autorisée entre les lots du médicament de référence. Le respect de cette marge est assuré par un procédé de fabrication solide permettant de garantir que tous les lots du médicament présentent la qualité requise.

Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité que celles qui s'appliquent à tous les autres médicaments.

### III. Etat des lieux sur les biosimilaires :

Les médicaments biosimilaires sont actuellement divisés en 8 classes [4]:

- Epoetins
- Filgrastim
- Insulin
- L'Hormone de croissance
- Les Interferons
- Les anticorps monoclonaux
- Follitropin
- L'héparine de bas poids moléculaire

Dans ce travail, nous allons aborder les biosimilaires utilisés pour le traitement du cancer, plus particulièrement : le Bevacizumab, qui est un anticorps monoclonal.

#### 1. Les biosimilaires commercialisés au Maroc :

Au Maroc Les biosimilaires sont disponibles depuis 2016. Nous avons 65 biosimilaires enregistrés, la pluparts sont :

- Des insulines
- Des immunoglobulines
- Facteurs de croissances hématopoïétiques
- L'hormone de croissance somatropine.
- 4 anticorps monoclonaux, dont l'YPEVA : le biosimilaire du Bevacizumab objet de notre étude.

**Tableau VI :Liste des biosimilaires enregistrés au Maroc (107)**

specialite	dosage	forme	presentation	epi
binocrit	1000 ui /0.5 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	10000 ui /1 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	2000 ui / 1 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	20000 ui / 1 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	3000 ui /0.3 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	30000 ui / 0.75 ml	solution injectable en seringue	boite de 1	novartis pharma
binocrit	4000 ui / 0.4 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
binocrit	40000 ui /1 ml	solution injectable en seringue	boite de 1	novartis pharma
binocrit	5000 ui / 0.5 ml	solution injectable en seringue	boite de 6	novartis pharma
biosulin	30 / 70100 ui / ml	suspension injectable	flacon de 10 ml	plymedic
biosulin n	100 ui	suspension injectable	flacon de 10 ml	plymedic
biosulin r	100 ui	solution injectable	flacon de 10 ml	plymedic
clairyg	50 mg / ml	solution pour perfusion	flacon de 100 ml	hemolab pharma
clairyg	50 mg / ml	solution pour perfusion	flacon de 20 ml	hemolab pharma
gran	34 mui (33.6 mui)	poudre lyophilisee + solvant	boite d'un flacon+ une deringue preremplie	genpharma
hertaz	150 mg	poudre et solvant pour solution à diluer	boite 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 10 ml	mylan pharmaceutic
hertaz	440 mg	poudre et solvant pour solution à diluer	boite 1 flacon de poudre + 2 flacon de solvant 10 ml	mylan pharmaceutic
infeon alpha-2a	3 mui	poudre pour preparation injectable	boite de 1 flacon	genpharma
infeon alpha-2a	4.5 mui	poudre pour preparation injectable	boite de 1 flacon	genpharma
infeon alpha-2a	9 mui	poudre pour preparation injectable	boite de 1 flacon	genpharma
insulet 30/70	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 1 cartouche de 3 ml	sothema
insulet 30/70	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 5 cartouche de 3 ml	sothema
insulet mix 30	100 ui / ml	suspension injectable	flacon de 10 ml	sothema
insulet n	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 1 cartouche de 3 ml	sothema
insulet n	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 5 cartouche de 3 ml	sothema
insulet nph	100 ui / ml	suspension injectable	flacon de 10 ml	sothema
insulet r	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 1 cartouche de 3 ml	sothema
insulet r	100 ui / ml	suspension injectable	boite de 5 cartouche de 3 ml	sothema
insulet	100 ui / ml	solution injectable	flacon de 10 ml	sothema
invectim	12 mui	solution pour injection ou perfusion	boite de 5 seringues preremplies de 0.2 ml	nfizer

octagam 10%	100 mg /ml	solution pour perfusion	flacon de 200 ml	saham pharma
octagam 10 %	100 mg /ml	solution pour perfusion	flacon de 50 ml	saham pharma
octagam 5 %	50 mg/ ml	solution pour perfusion	flacon de 100 ml	saham pharma
octagam 5 %	50 mg/ ml	solution pour perfusion	flacon de 200 ml	saham pharma
omnitrope	5 mg / 1.5ml	solution injectable	boite de 5 cartouche de 1.5 ml	novartis pharma
potex	1000 ui	lyophilisat	boite de 1 flacon avec une seringue preremplie	genpharma
potex	10000 ui	lyophilisat	boite de 1 flacon avec une seringue preremplie	genpharma
potex	2000 ui	lyophilisat	boite de 1 flacon avec une seringue preremplie	genpharma
potex	3000 ui	lyophilisat	boite de 1 flacon avec une seringue preremplie	genpharma
potex	4000 ui	lyophilisat	boite de 1 flacon avec une seringue preremplie	genpharma
remsima	100 mg	poudre pour solution a diluer pour perfusion	boite d'un flacon	promopharm
wosulin	30 /70 100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 1 cartouches de 3 ml	polymedic
wosulin	31 /70 100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 3 cartouches de 3 ml	polymedic
wosulin n	100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 5 cartouches de 3 ml	polymedic
wosulin r	100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 1 cartouches de 3 ml	polymedic
wosulin r	100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 3 cartouches de 3 ml	polymedic
wosulin r	100 ui / ml	suspension injectable en cartouche	boite de 5 cartouches de 3 ml	polymedic
ypeva	100 mg (25 mg /ml)	solution a diluer pour perfusion iv	boite d'un flacon de 4 ml	sothema
ypeva	400 mg (25 mg /ml)	solution a diluer pour perfusion iv	boite d'un flacon de 16 ml	sothema
zarzio	30 mu /0.5 ml	solution injectable pour perfusion	boite de 5 seringues	novartis pharma
zarzio	48 mu /0.5 ml	solution injectable pour perfusion	boite de 5 seringues	novartis pharma

## 2. Les biosimilaires commercialisés dans l'UE [24].

Actuellement 22 médicaments biosimilaires est approuvés dans le marché européen, ces biosimilaires sont divisés en 3 groupes [25] :

- ✓ Epoetins
- ✓ Filgrastin
- ✓ Les anticorps monoclonaux :
  - Rituximab
  - Trastuzumab
  - Bevacizumab.

Ces biosimilaires peuvent être utilisés directement dans le traitement d'une pathologie ou indirectement pour traiter les différents effets en rapport avec la prise en charge thérapeutique des cancers [26-27].

L'expiration des brevets de plusieurs médicaments biologiques a contribué au développement des biosimilaires, qui se sont continuellement introduits sur le marché. Dans les années à venir, on s'attend à ce que d'autres médicaments biosimilaires voient le jour, chose qui va être accompagné d'une réduction des coûts des traitements et une augmentation de l'accessibilité des patients à la thérapie biologique, avec un impact positif sur la santé publique. [26-28-29]

**Tableau VII : Listes des biosimilaires approuvés dans l'UE [53]**

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (lieu)
Adalimumab	HUMIRA <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMGEVITA</li> <li>• HALIMATOZ</li> <li>• HULIO</li> <li>• HYRIMOZ</li> <li>• HEFIYA</li> <li>• IMRALDI</li> <li>• SOLYMBIC</li> </ul>
Bevacizumab	AVASTIN <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MVASI</li> <li>• ZIRABEV</li> </ul>
Enoxaparine	LOVENOX <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENOXAPARINE BECAT</li> <li>• ENOXAPARINE CRUSIA</li> <li>• ENOXAPARINE SANOFI</li> <li>• INHIXA</li> <li>• THORINANE</li> </ul>
Epoétéine	EPREX <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABSEAMED</li> <li>• BINOCRIT</li> <li>• EPOETINE ALFA HEXAL</li> <li>• PFTACRIT</li> </ul>
Filgrastim	NEUPOGEN <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACCOFIL</li> <li>• FILGRASTIM HEXAL</li> <li>• GRASTOFIL</li> <li>• NIVESTIM</li> <li>• RATIOGRASTIM</li> <li>• TEVAGRASTIM</li> <li>• ZARZIO</li> </ul>
Follitropine alfa	GONAL-f <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEMFOLA</li> <li>• OVALEAP</li> </ul>
Infliximab	REMICADE <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLIXABI</li> <li>• INFLECTRA</li> <li>• REMSIMA</li> <li>• ZESSLY</li> </ul>
Insuline Glargine	LANTUS 100 unités/ml <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABASAGLAR 100 unité</li> <li>• LUSDUNA 100 unités/r</li> <li>• SEMGLEE</li> </ul>
Insuline Lispro	HUMALOG <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INSULIN LISPRO SANC</li> </ul>
Pegfilgrastim	NEULASTA <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FULPHILA</li> <li>• PELGRAZ</li> <li>• PELMEG</li> <li>• UDENYCA</li> <li>• ZIEXTENZO</li> </ul>
Somatropine	GENOTONORM <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMNITROPE</li> </ul>
Teriparatide	FORSTEO <a href="#">↗</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MOVYMIA</li> <li>• TERROSA</li> </ul>
Trastuzumab	HERCEPTIN - La spécialité HERCEPTIN 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERZUMA</li> <li>• KANJINTI</li> <li>• OGIVRI</li> </ul>

### 3. Principales expirations des brevets biologiques entre 2014 et 2019 [30]

D'ici 2020, la plupart des biologiques les plus vendus perdront leur brevet



Figure 11: L'expiration des brevets des médicaments biologiques en Europe [30]

### 4. Les médicaments biologiques dominant le marché mondial du médicament : [31]

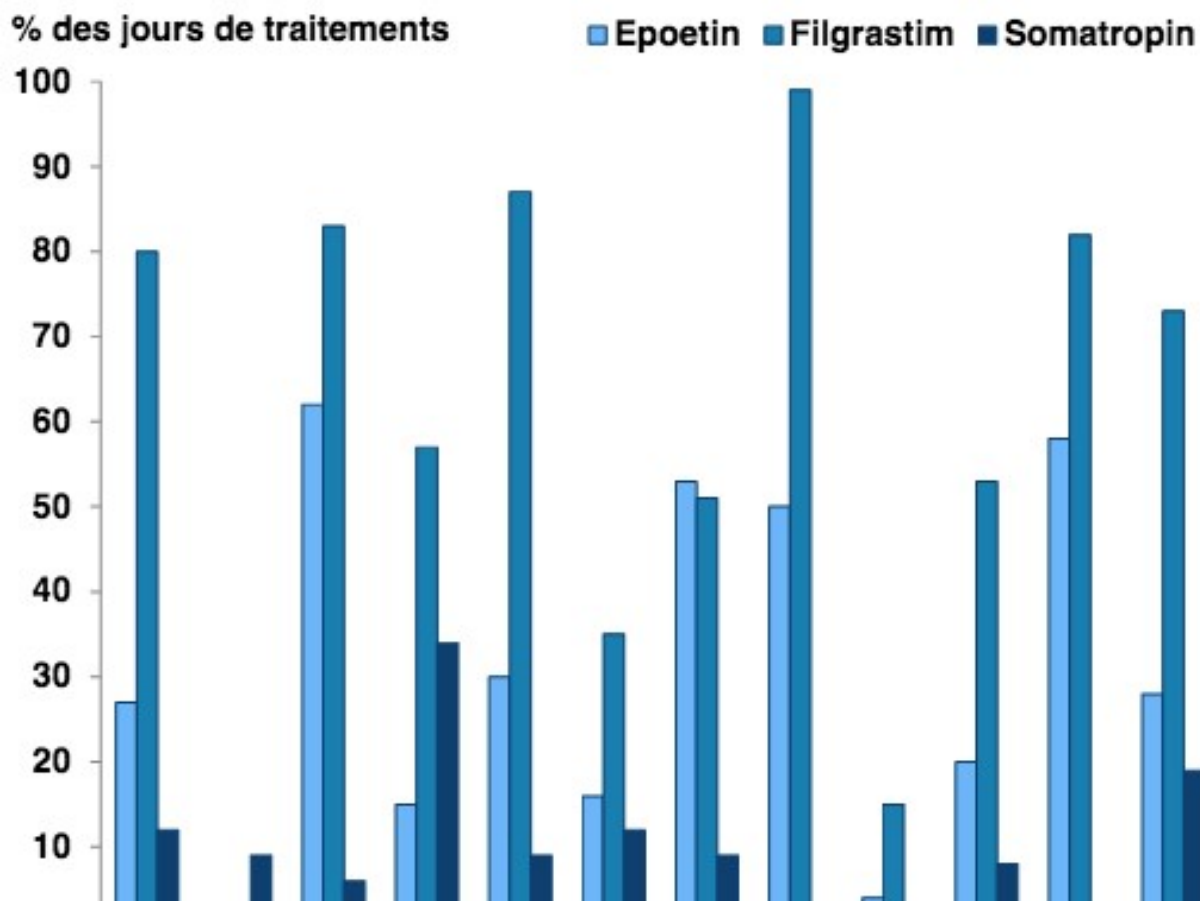
Tableau VIII: Top global des 10 produits les plus vendus entre 2009 et 2015

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA
2	PLAVIX	PLAVIX	PLAVIX	CRESTOR	SERETIDE	LANTUS
3	NEXIUM	SERETIDE	SERETIDE	HUMIRA	CRESTOR	ABILIFY
4	SERETIDE	NEXIUM	NEXIUM	NEXIUM	ENBREL	SERETIDE
5	SEROQUEL	SEROQUEL	CRESTOR	LIPITOR	NEXIUM	ENBREL
6	ENBREL	CRESTOR	SEROQUEL	ENBREL	ABILIFY	CRESTOR
7	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	REMICADE	REMICADE	REMICADE
8	ZYPREXA	REMICADE	ENBREL	PLAVIX	LANTUS	NEXIUM

## 5. Pénétration des biosimilaires dans une sélection de pays européens (2013)

[32]

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 12:** Exemples de l'Epoetin et Filgrastim et Somatropin [31]

## 6. La réglementation des biosimilaires :

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.

### **6.1. 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 administratif 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 concernant le médicament biosimilaire.

### **6.2. OMS : [33]**

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 établies 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. [33]

### **6.3. En Europe :**

L'Union Européenne (UE) a été la première à développer un cadre réglementaire solide pour l'autorisation des biosimilaires.

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. [34]

#### **6.4. Aux 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 (food and drugs administration) 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 plusieurs séries de guidelines. [35]

### **7. Les enjeux économiques des biosimilaires :**

En 2007, le marché pharmaceutique global mondial a atteint 712 Mds\$. Au sein de ce marché, même si le nombre de biomédicaments commercialisés est relativement faible (108 biomédicaments commercialisés en 2008), leurs ventes ont atteint 71 Mds\$, soit 10 % en valeur de l'ensemble du marché pharmaceutique mondial. [36-37]

Avec une progression des ventes de 17 % par an, en 2007, la croissance des biomédicaments est supérieure à celle des autres médicaments qui progressent de 7 % par an.

Le marché est dominé par les États-Unis qui totalisent 55 % du chiffre d'affaires des biomédicaments, suivis par l'Europe (21 %), puis le Japon (9 %) et le reste du monde (15 %). [36]

Le chiffre d'affaire total des biomédicaments en France représente 7 Md euros en 2013, soit une hausse de 2,5 % par rapport à 2012, alors que le marché total était en récession. [38]

En général le développement des produits issus de la biotechnologie est un processus compliqué et difficile ce qui est à l'origine des coûts faramineux nécessaire pour la mise à disposition de ces biomédicaments. [39]

L'intercontinental marketing health services (IMS) 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. L'arrivée des biosimilaires visant les pathologies coûteuses telles que le cancer a un double intérêt économique : [38]

- A court terme : elle élargit l'offre en proposant des médicaments similaires à un prix inférieur pour ce qui est des biologiques dispensés en pharmacie d'officine et elle stimule la compétition en faisant baisser les prix du princeps.
- À long terme : elle pousse les laboratoires d'innovation à poursuivre leurs recherches et à développer les innovations futures.

## **8. Intérêt économique des biosimilaires : [40]**

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 afin d'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 font pression.

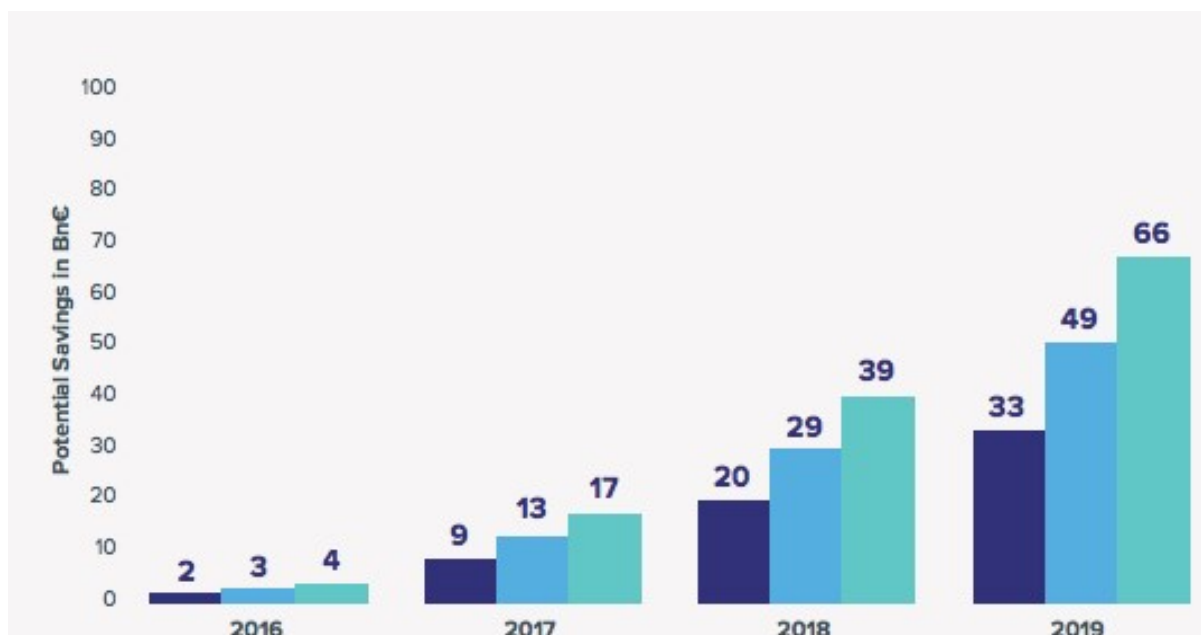
En 2020, les biosimilaires ont le potentiel d'entrer sur les marchés pour un certain nombre de produits biologiques clés et dont le volume des ventes actuelles se chiffre à plus de 40 milliards d'euros.

Les économies potentielles cumulées aux systèmes de santé dans les 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. (Figure 13)

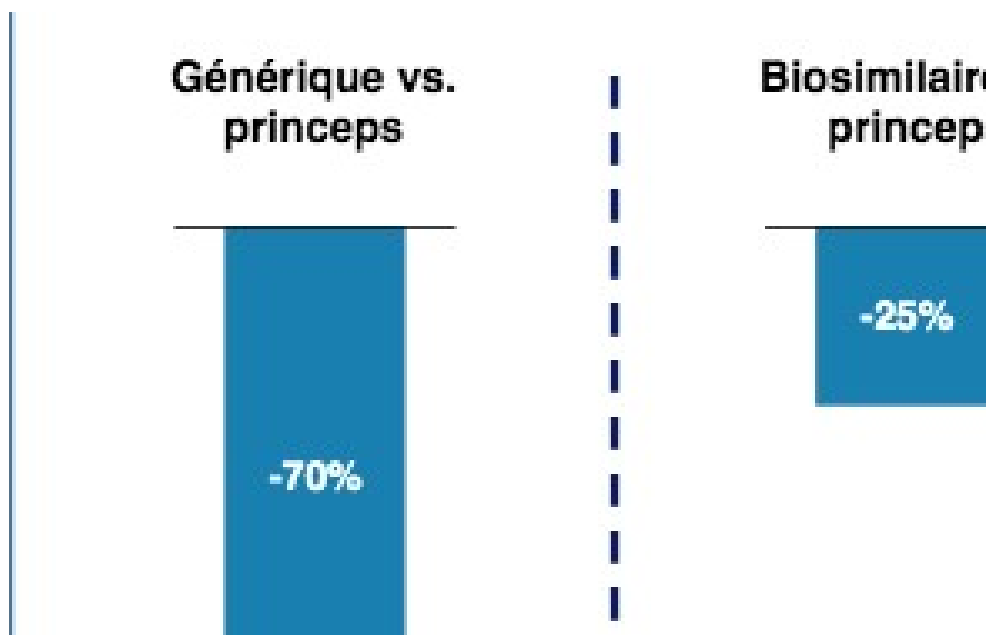
En Europe, les biosimilaires étant vendus à un prix initial 25% moins cher que celui des princeps, ils représentent des sources d'économies pour les systèmes de santé. [41]

Cela est d'une valeur importante surtout dans les pays en voie de développement comme le Maroc, si nous prenons l'exemple de l'anticorps monoclonal Bevacizumab –sujet de notre étude–, son princeps AVASTIN produit par le laboratoire ROCHE coute en PPV 11582 DH. Alors que le biosimilaire YPEVA produit par le Laboratoire SOTHEMA au Maroc en PPV coute 9333 DH, assurant une économie d'environ 19%.

Les médicaments biosimilaires donc ont 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.



**Figure 13** : L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU et États-Unis, pour 8 produits clés en 2015–2020 [42]



**Figure 14:** Différentiel entre le prix public moyen d'un biosimilaire à son lancement et prix du princeps en Europe [42]

#### IV. Les biosimilaires en oncologie :

##### 1. Généralités :

L'arsenal thérapeutique actuellement à disposition pour traiter le cancer se compose de la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et également de la thérapie ciblée. Le choix du traitement, qui peut être une monothérapie ou une thérapie combinée, varie en fonction des caractéristiques tumorales, notamment du type de cancer, de l'accessibilité de la tumeur ou encore du stade de progression de la maladie. Selon ces différents critères déterminés, le corps médical pourra s'orienter vers la thérapie la plus efficace pour traiter le patient.

La biotechnologie moderne a permis de développer de nombreuses thérapies innovantes utilisées dans le traitement de pathologies lourdes et chroniques comme le cancer, la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde.

Aujourd'hui, les médicaments biologiques occupent une part importante du marché global des médicaments, ce qui a contribué à l'amélioration de l'offre de soin. Le cout et les conséquences économique en rapport avec le traitement du cancer, s'accroît rapidement dans le monde entier.

Le marché des médicaments oncologiques devrait atteindre 111,9 milliards de dollars américains en 2020, alors que la charge financière totale des médicaments délivrés sur ordonnance était déjà estimée à 1,2 trillion de dollars américains dans le monde à la fin de 2016. [54,55]

Depuis trois décennies, l'industrie biotechnologique évolue plus que jamais et a réussi à bouleverser la tendance, jusqu'à remettre en cause le modèle de découverte des médicaments grâce à un éventail d'expertises et d'outils novateurs. En 2017 cinq des dix produits les plus vendus dans le monde étaient issus des biotechnologies. (Tableau IX) [43]

Les trois produits biologiques les plus vendus dans le traitement du cancer : le trastuzumab, le bevacizumab et le rituximab, ont représenté 19,1 milliards de dollars US de ventes dans le monde en 2015. [56,57]

**Tableau IX: Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017 [43]**

**LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2017**

Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de m
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	
LYRICA	Pfizer	Anti-épileptiques	
JANUVIA	MSD	Antidiabétiques	
HERCEPTIN	Roche	Anticancéreux	

L'expiration de plusieurs brevets de médicament biologique est prévue au cours des prochaines années, ce qui entraînera le développement d'un plus grand nombre de biosimilaires.[24] On s'attend à ce que le prix des biosimilaires soit inférieur à celui de leurs médicaments de référence respectifs, ce qui réduirait les coûts des soins et de la prise en charge thérapeutique surtout dans des maladies lourde tel que le cancer.

En ce qui concerne le traitement des cancers, les produits biologiques qui vont bientôt expirer sont principalement des anticorps monoclonaux. Ainsi, plusieurs études ont été menées sur des anticorps monoclonaux biosimilaires et certaines autorisations ont été demandées pour la commercialisation de ces médicaments biosimilaires dans l'UE. [25, 26, 29,44]

Au cours de la pratique clinique, les oncologues doivent garder à l'esprit que certains des biosimilaires commercialisés ne sont pas des copies identiques de leurs médicaments biologiques de référence.[24] Par conséquent, des risques concernant la sécurité des patients et/ou une faible efficacité thérapeutique peuvent survenir. [26,44]

Ces problèmes ont suscité beaucoup d'inquiétude chez les cliniciens et plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité des biosimilaires.[24]

Il existe actuellement 22 médicaments biosimilaires approuvés pour le traitement du cancer dans l'UE, qui peuvent être divisés en trois groupes, selon la substance active : [24]

- ✓ les époétines
- ✓ le filgrastim
- ✓ les anticorps monoclonaux :
  - rituximab
  - trastuzumab
  - bevacizumab

Le Tableau X présente les médicaments biosimilaires utilisés pour le traitement du cancer dont la commercialisation a été approuvée dans l'UE.

**Tableau X : Les biosimilaires utilisés en oncologie qui sont commercialisé dans l'UE [24]**

		Active substance		
Epoetin		Filgrastim	Monoclonal antibody	
Alpha	Zeta		Rituximab	Trastuzumab
Abseamed®	Silapo®	Hexal®	Ritemvia®	Kanjinti®
Binocrit®	Retacrit®	Nivestim®	Rituzema®	Ontruzant®
Hexal®		Ratiograstim®	Rixathon®	Trazimera®
		Tevagrastim®	Riximyo®	Herzuma®
		Zenpep®	Tasigna®	

## 2. Rappels :

### 2.1. La thérapie ciblée dans le traitement des cancers :

Les thérapies ciblées sont des nouveaux traitements qui consistent à cibler précisément certaines caractéristiques des cellules cancéreuses qui les distinguent des cellules normales.

Les progrès de la connaissance en biologie des tumeurs ont en effet permis d'identifier avec précision le rôle joué par un certain nombre de molécules dans le développement d'un cancer et de ses métastases.

En s'attaquant à ces molécules, les thérapies ciblées visent une plus grande efficacité, du fait qu'elles ne sont pas dirigées vers les cellules saines et ont moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

Le principe de la thérapie ciblée en oncologie consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales et donc d'augmenter l'index de sélectivité pour maintenir une activité anti tumorale et limiter les toxicités par: [45]

- Action sur les cellules tumorales, et parmi les cibles démontrées nous avons le KIT HER2 EGFR Mtor et le PDGFR.
- Action sur les cellules endothéliales participant à la vascularisation tumorale parmi les cibles on retrouve le VEGFR et le PDGFR.

Dans le cadre de ce travail on va s'intéresser particulièrement aux anticorps monoclonaux et plus spécifiquement au bevacizumab qui est largement indiqué dans la prise en charge de certaines tumeurs malignes, ceci va être détaillé par la suite.

## **2.2. Les anticorps monoclonaux en oncologie :**

En oncologie, l'objectif principal des traitements par les anticorps monoclonaux est la destruction des cellules tumorales.

Il est donc nécessaire de cibler un antigène spécifique de la tumeur, de manière et ne pas altérer les cellules normales qui partagent des antigènes communs. Un autre objectif de ces traitements est d'atteindre des tumeurs qui sont souvent peu vascularisées.

La découverte des anticorps monoclonaux remonte à 1975, date à laquelle Kohler et milstein justement récompensés par un prix Nobel, ouvrent une ère inexplorée jusqu'alors dans le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies dont le cancer.

L'action des Acmo médicaments anticancéreux dépasse le cadre du ciblage d'une protéine clé de la progression tumorale telle que EGFR ou HER2.

L'anticorps permet le recrutement d'effecteurs solubles comme le complément ou cellulaires comme les cellules NK permettant respectivement une lyse complément-dépendante(CDC) ou médiée par les cellules(ADCC).

Dans les premiers temps de l'utilisation des Acmo, l'efficacité thérapeutique était décevante compte tenu des problèmes d'immunogénicité des Acmo. Les avancées biotechnologiques ont permis au fil des années d'améliorer les Acmo et les rendant moins immunogènes. A ce jour près d'une dizaine d'Acmo sont utilisés en thérapeutique anticancéreuse, et leur nombre ne cesse de s'accroître. [46]

Il existe 3 catégories d'anticorps monoclonaux qui ont un intérêt en thérapie anticancéreuse :

- Les anticorps monoclonaux non conjugués, agissent directement en induisant un signal de croissance négatif ou bien en induisant l'apoptose.

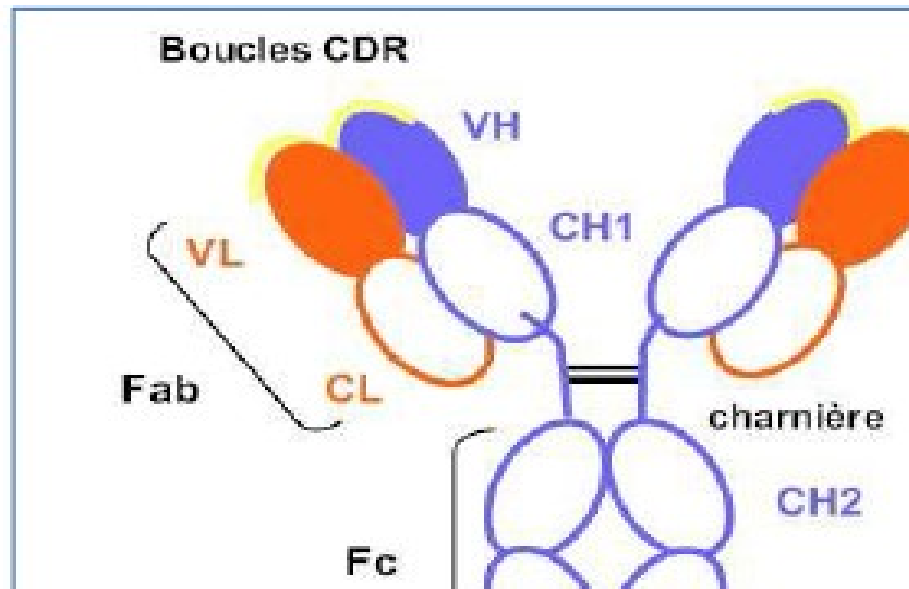
- Les anticorps monoclonaux conjugués à une drogue, permettent la distribution sélective de la drogue vers les cellules tumorales. Dans certains cas, il est possible de coupler l'anticorps à une enzyme qui activera in situ une prodrogue pour la transformer en un agent cytotoxique localement efficace. Ils diminuent ainsi la toxicité générale de la drogue.
- Les anticorps monoclonaux peuvent aussi être conjugués à des éléments cytotoxiques ou radioactifs permettant la délivrance ciblée de radiations ionisantes (radio-immunothérapie).

**a. Structure des immunoglobulines humaines :**

Les anticorps sont des glycoprotéines constituées de deux types de chaînes polypeptidiques, les chaînes légères et les chaînes lourdes. Chaque immunoglobuline est formée de deux chaînes légères (L) identiques et deux chaînes lourdes (H) identiques.

Il existe quatre sous classes d'IgG (déterminant les IgG1 et IgG4) et deux sous classes d'IgA (IgA1 et IgA2). Les chaînes légères sont constituées d'un domaine variable (VL) et d'un domaine constant (CL), alors que les chaînes lourdes sont composées d'un domaine variable (VH) et de trois ou quatre domaines constants (CH) suivant la classe d'immunoglobuline. Enfin, chaque domaine variable possède trois zones hypervariables ou régions déterminant la complémentarité (CDR) qui forment le paratope, dont la structure est complémentaire de l'épitope antigénique, constitue en effet le site de reconnaissance de l'épitope sur l'antigène.

L'action de la papaine a également permis de montrer que les immunoglobulines sont constituées de 2 fragments Fab liant l'antigène (VL + CL + VH + CH1) et d'un fragment Fc, fragment cristallisable ou constant (dimère des domaines CH2 + CH3 voire CH4) qui assure les propriétés effectrices de la molécule. Les immunoglobulines sont synthétisées in vivo par les plasmocytes issus de la différenciation terminale des lymphocytes B. [47]



**Figure 15 : Structure d'une immunoglobuline G (IgG).[48]**

La partie variable de l'anticorps est responsable de la liaison avec l'antigène ou épitope ; les boucles situées à l'extrémité des parties variables constituent le site de reconnaissance de l'antigène et sont appelées domaines hypervariables, ou CDR (Complementarity Determining Region). La partie constante est responsable de la liaison avec des molécules appelées « effecteurs » qui participent à la réaction immunologique. [49]

**b. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux :**

Les Acmo peuvent agir principalement soit par effet neutralisant ou agoniste, soit par effet cytolytique, en recrutant les effecteurs immunitaires. Les anticorps neutralisants se fixent sur un antigène soluble tel qu'une cytokine, dont ils inhibent l'action, comme le fait le bevacizumab (Avastin®, antivasculaire endothelial growth factor [anti-VEGF]) - objet de notre étude - ou se fixent sur un récepteur membranaire, qu'ils bloquent, comme le font les Acmo dirigés contre la famille des récepteurs aux facteurs épidermiques (HER).

Cette fixation peut parfois avoir un effet agoniste si, en se fixant sur le récepteur membranaire, ils entraînent des phénomènes post-récepteurs ou une apoptose, comme dans le cas des Acmo anti-TNF.

Dans le cas des effets neutralisants ou agonistes, c'est l'affinité de l'AcMo pour sa cible, donc sa portion Fab, qui est l'élément déterminant de son efficacité.

Ces effets antagonistes ou agonistes ne sont pas propres aux AcMo car ils peuvent être obtenus avec des protéines de fusion ou avec des petites molécules, contrairement aux effets dépendants de la portion Fc qui sont eux spécifiques des AcMo. Dans le cas des AcMo cytolytiques, la portion Fc joue également un rôle très important car elle est responsable du recrutement des effecteurs immunitaires :

- Fraction C1q du complément qui va entraîner une lyse cellulaire dépendante du complément (complement dependent cytotoxicity [CDC]), L'action par recrutement de la fraction du complément C1q. En effet la voie dite « classique » du complément est activée par le complexe antigène-anticorps. La fixation de C1q sur Fc va déclencher une cascade d'activations de protéines, dont le résultat est la formation de C3-convertase puis de C5- convertase. La C5-convertase va permettre la transformation de C5 en différentes fractions dont C5b-9, à l'origine de la lyse de la membrane cellulaire. [49]
- Cellules effectrices porteuses du récepteur Fc\_RIII/CD16, telles que les cellules natural killer (NK) et les macrophages, qui vont entraîner une lyse dépendante des anticorps ADCC. En effet, certaines cellules effectrices, comme les cellules Natural Killer (cellules NK) ou les macrophages, expriment la protéine de surface CD16, qui est un récepteur à Fc (Fc\_R). La fixation de l'anticorps à la cellule effectrice par l'intermédiaire du récepteur Fc\_R (ou CD16) va être à l'origine de la libération de cytokines cytotoxiques par la cellule effectrice. [49]

Il existe un polymorphisme génétique se traduisant par une variation de l'affinité du récepteur Fc\_RIII/CD16 pour la portion Fc des anticorps. Il a été montré que ce polymorphisme est responsable d'une partie de la variabilité de réponse clinique aux anticorps cytolytiques tels que le rituximab (MabThera®, anti- CD20), le trastuzumab (Herceptin®, anti-HER2) et le cetuximab (Erbix®, anti-EGFR).

La portion Fc des AcMo peut par ailleurs être modifiée pour supprimer leur affinité pour les récepteurs Fc<sub>R</sub> et donc leur capacité d'ADCC et de CDC ou, au contraire, pour augmenter leur affinité et donc leurs effets cytolytiques.

Ces modifications portent sur la séquence d'acides aminés ou sur la glycosylation de la portion Fc. Lorsque des AcMo cytolytiques sont comparés, notamment dans des modèles cellulaires, il est donc important de ne pas considérer seulement leur affinité pour l'antigène-cible mais aussi de prendre en compte les caractéristiques de leur portion Fc. Certains tests d'activité in vitro permettent d'évaluer la qualité de la portion Fc d'un AcMo quel que soit son antigène-cible. La portion Fc des AcMo influence également leur pharmacocinétique. [48]

### **c. La Pharmacocinétique :**

Hormis l'administration intra veineuse des ACM, Après administration sous-cutanée ou intramusculaire, l'absorption des AcMo est très lente, avec un temps de pic autour d'une semaine. Les mécanismes d'élimination des AcMo sont très différents des médicaments «classiques».

D'une part, ils subissent un catabolisme non spécifique, les IgG étant dégradées comme les autres protéines circulantes par les cellules endothéliales vasculaires, ce phénomène n'étant pas saturable. D'autre part, les AcMo sont éliminés après fixation sur leur cible, par internalisation lorsque la cible est un récepteur membranaire ou par formation de complexes immuns lorsque la cible est circulante. La quantité de cible étant, par définition, limitée, ce mode d'élimination des AcMo est saturable. Le troisième mécanisme intervenant dans l'élimination des AcMo est leur protection contre la dégradation grâce à un récepteur particulier, le récepteur Fc néonatal ou FcRn. Cette protection explique leur longue demi-vie d'environ 3 semaines. Lorsque les protéines circulantes sont captées de façon passive par les cellules endothéliales vasculaires, les endosomes s'acidifient progressivement et les protéines sont dégradées dans des lysosomes. Le FcRn, présent dans les vésicules d'endocytose, fixe les anticorps au niveau de leur portion Fc et les détourne de cette voie de dégradation pour les rediriger vers la membrane apicale de la cellule.

Aux concentrations thérapeutiques des AcMo, ce phénomène n'est pas saturable. En terme de modélisation pharmacocinétique, l'élimination des AcMo est donc habituellement non linéaire et doit être décrite à la fois par des phénomènes non saturables et par des phénomènes saturables. Le FcRn, qui est présent dans de nombreux tissus, est également responsable de la transcytose des anticorps et donc de leur distribution tissulaire.

Les anticorps ne sont donc pas confinés dans la circulation systémique. Le FcRn est responsable notamment du passage transplacentaire des anticorps maternels (anticorps naturels ou AcMo) en fin de grossesse, de l'expulsion des anticorps du système nerveux central.

Certaines sources de variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des AcMo sont différentes de celles des médicaments « classiques ». Puisque la fixation sur l'antigène-cible entraîne l'élimination de l'anticorps, la « masse antigénique » va influencer la pharmacocinétique. En effet, la quantité d'antigène-cible est variable selon les patients, que ce soit dans les maladies tumorales ou dans les maladies inflammatoires. L'activité de la maladie va donc influencer la clairance des AcMo. Cette relation à double sens doit idéalement être décrite par un modèle de type « élimination liée à la cible » (target-mediated drug disposition ou TMDD), qui permet de décrire de façon conjointe la pharmacocinétique et la relation PKPD. [48]

### **2.3. Les différentes cibles des biomédicaments dans les cancers : le cas des anticorps monoclonaux**

Pour les AcM la plupart des cibles, qui ont une AMM ou qui sont dans une phase avancée de développement clinique sont des Ag membranaires.

L'effet de l'AcM peut être dû à des mécanismes effecteurs aboutissant à la mort de la cellule cible et/ou à l'induction de mécanismes moléculaires intracellulaires après interaction de l'Ac avec la molécule cible (apoptose par exemple)

L'expression et/ou le comportement de la cible membranaire, en termes de densité, de trafic et/ou de signalisation après interaction avec l'AcM, sont des facteurs déterminants de l'efficacité de ce dernier. Un mécanisme additionnel qui permet à la cellule cible d'échapper à la cytotoxicité dépendante du complément est l'expression à la surface de cette cellule de molécules inhibitrices de l'action du complément [membrane cofactor protein (MCP)/CD46, decay accelerating factor (DAF)/CD55, CD59]. [48]

**a. Les caractéristiques des cibles impliquées dans une approche utilisant des anticorps monoclonaux en cancérologie :**

- L'antigène doit être exprimé ou surexprimé à la surface des cellules tumorales (accessibilité).
- Il ne doit pas être exprimé de façon importante au niveau des cellules normales.
- Il doit avoir un rôle important dans la survie cellulaire.
- Il ne doit pas être relargué dans le milieu extra cellulaire sinon l'anticorps monoclonal agit avant d'arriver au niveau des cellules tumorales.
- De même le complexe antigène-anticorps ne doit pas être internalisé trop rapidement si l'on attend un effet cytotoxique de l'association. [50]

**b. Les cibles membranaires des Acm actuellement sur le marché sont des récepteurs :**

- De facteurs de croissance : epidermal growth factor-receptor (EGF-R), human epidermal growth factor receptor-2/neu (HER-2/ neu), ou de cytokine (IL-2-R\_/CD25)
- Des molécules d'adhérence impliquées dans les interactions cellule-cellule (epithelial cell adhesion molecule, Ep- CAM, chaîne \_4 du very late antigen-4, VLA-4, molécule CD11a, sous unité du leukocyte function-associated antigen, LFA-1)
- Des protéines transmembranaires dont la fonction n'est pas totalement élucidée (CD20, CAMPATH-1/CD52, CD33). [51]

## V. Le cas du biosimilaire du bevacizumab :

### 1. Rappel : La classification pharmacologique des biomédicaments

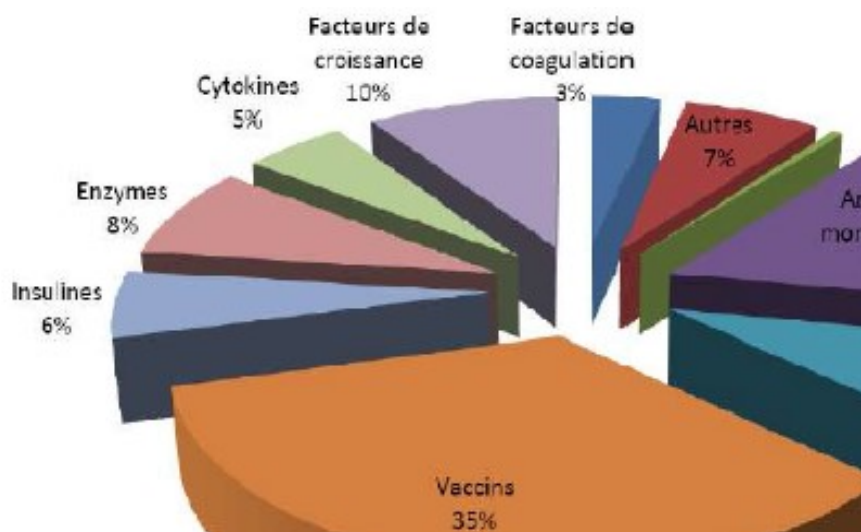
La classification pharmacologique des biomédicaments est nécessaire et permet de différencier les biomédicaments en fonction de leur nature et aussi de les regrouper en grandes familles pharmacologiques.

○ Classifications possibles des biomédicaments selon l'étude de LEEM de 2014

Les 173 biomédicaments disponibles sur le marché français se répartissent en neuf classes pharmacologiques majeures. Dans les classes les plus représentées :

- Les vaccins à 35 %
- Les anticorps monoclonaux à 17%
- Les facteurs de croissance à 9%
- Les hormones à 9%
- Les enzymes à 8%

A elles cinq, ces classes représentent 78% des biomédicaments du marché français



**Figure 16 :** Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014 (108)

## 2. Etat des lieux :

### 2.1. : Problématique lié à l'Avastin (médicament référence du Bevacizumab) :

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal développé par Genentech en 1997. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murin. C'est la première molécule de biotechnologie dirigée contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, spécifiquement conçu pour bloquer le développement de l'angiogenèse nécessaire à la progression des tumeurs solides.

Son développement a valu à Napoleone Ferrara le prix Albert-Lasker pour la recherche médicale clinique en 2010. Il est commercialisé par les laboratoires Roche depuis 2004, sous le nom AVASTIN, utilisé initialement dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Les indications du bevacizumab seront par la suite élargies au cancer métastatique du sein, du cancer bronchique non à petites cellules, du cancer du rein métastatique et du cancer épithélial de l'ovaire. C'est l'une des rares thérapies cibles à être utilisé dans plusieurs types de cancer .

Dans ce travail nous allons spécifiquement aborder l'utilité du biosimilaire du bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique et le cancer pulmonaire.

Le bevacizumab (AvastinR ; Roche, Welwyn Garden City, UK ; Genentech, CA, USA) est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. Il est approuvé en Europe et aux États-Unis pour le traitement d'une série de cancers, notamment le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le cancer colorectal métastatique (sujet de notre étude) [78,79]

Des essais cliniques randomisés de phase III ont montré que la survie sans progression (SSP) et/ou la survie globale (SG) des patients atteints de ces cancers est prolongée grâce à un traitement associant le bevacizumab à une chimiothérapie standard. [62,69]

Néanmoins, l'accès des patients au bevacizumab peut être limité.

Les obstacles à l'utilisation du bevacizumab proviennent de facteurs tels que la couverture sociale et le coût élevé du traitement, la fabrication et l'approvisionnement et l'incertitude quant à son rapport coût-efficacité dans certains contextes cliniques. [76, 81]

Une enquête menée par la Société européenne d'oncologie médicale a révélé que les contraintes budgétaires, le caractère abordable et les problèmes liés à la fabrication et à la garantie d'approvisionnement du produit étaient les raisons les plus fréquemment citées concernant l'accès limité au bevacizumab. [82]

Les oncologues interrogés aux États-Unis, en Europe et dans certains pays émergents (Brésil, Mexique et Turquie) ont déclaré que les principaux obstacles à la prescription du bevacizumab étaient son coût élevé par rapport aux patients et l'absence de remboursement. Ces obstacles ont souvent été cités comme des raisons qui incitent le médecin à réduire le nombre de cycles de traitement médicamenteux prévus pour les patients [81].

L'Avastin (produit de référence du bevacizumab) est l'un des médicaments occasionnant le plus de dépenses dans les milieux hospitaliers et fait parties des médicaments les plus vendus dans le monde.

Ce constat étant en rapport avec la fréquence des indications du bevacizumab – notamment dans le cancer colorectal métastatique et le cancer bronchique non a petites cellules comme le cas des patients inclus dans cette étude –, la lourdeur de sa prise en charge mais aussi au coût élevé du produit de référence.

Comme solution à cette problématique qui rend la prise en charge des cancers bien plus coûteuse et limite l'accès au soin pour les patients, le biosimilaire de l'Avastin a vu le jour dans le but d'améliorer l'accessibilité pour les patients en rapport avec le médicament anticancéreux, non seulement l'accessibilité en terme de disponibilité mais également l'accessibilité financière.

Au Maroc en 2017 le laboratoire SOTHEMA lance l'Ypeva comme biosimilaire de l'Avastin.

L'Ypeva est considéré parmi les premiers biosimilaires anticancéreux fabriqués au Maroc.

Un biosimilaire du bevacizumab (Mvasi®) a été également approuvé par l'EMA comme alternative à l'Avastin® de référence [76, 77]. Actuellement il existe 2 biosimilaires de l'Avastin en Europe : Mvasi et Zirabrev.

La Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché valable

dans toute l'Union européenne pour le Mvasi le 15 janvier 2018. Le 14/02/2019. La commission européenne a également accordé une autorisation de mise sur le marché pour Zirabrev, le deuxième biosimilaire de l'Avastin dans l'union européenne [58,59].

Aux états unis la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé bevacizumab-awwb, un biosimilaire de l'Avastin® (Genentech, South San Francisco, CA, USA) le 14 septembre 2017, ce qui fait de lui le premier biosimilaire antinéoplasique approuvé. [60]

### **3. Les Indications du bevacizumab:[94]**

Le bevacizumab est indiqué Dans :

#### **3.1. le traitement de première et seconde ligne du cancer colorectal métastatique :**

Un bénéfice est apporté par l'adjonction de bevacizumab à un schéma de chimiothérapie cytotoxique de référence (5-FU seul, associations 5-FU/irinotécan et 5-FU/oxaliplatine). [61]

L'étude pivot dans cette indication est un essai clinique de phase III randomisée, qui a comparé le schéma de chimiothérapie IFL (irinotécan + 5-FU en bolus + acide folinique) associé au bevacizumab avec IFL seul, en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.

La médiane de survie globale était significativement meilleure dans le bras avec le bevacizumab (20,3 mois) de même que le taux de réponse objective (44,8 %) et la médiane de survie sans progression (10,6mois). [62]

La FDA a approuvé le bevacizumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique.

#### **3.2. Dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome pulmonaire avancé :**

L'ajout de bevacizumab à l'association paclitaxel-carboplatine augmente significativement le taux de réponse (35 % versus 15 %), la survie sans progression (médiane de 6,2 mois versus 4,5 mois) et la survie globale (médiane de 12,3 mois versus 10,3 mois).

### **3.3. Dans le traitement du cancer du sein avancé :**

L'ajout de bevacizumab à une chimiothérapie de première ligne par paclitaxel augmente significativement la survie sans progression (médiane de 11,8 mois versus 5,9 mois) mais pas la survie globale (médiane de 26,7 mois versus 25,2 mois).

### **3.4. Dans le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) avancé**

Le bevacizumab en association avec l'interféron- $\alpha$  2a a été évalué. Le bevacizumab associé à l'interféron- $\alpha$  2a augmente significativement la survie sans progression (médiane de 10,2 mois versus 5,4 mois). [100]

Le bevacizumab bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge selon l'agence national de sécurité de médicament et des produits de santé. [101]

Dans les chapitres suivants on va détailler spécifiquement le profil d'efficacité du bevacizumab dans le cancer colorectal et le cancer bronchique.

#### **a. Le biosimilaire du bevacizumab : L'extrapolation des indications :**

Le premier biosimilaire du bevacizumab, (MvasiR ; Amgen, CA, USA) a été approuvé par la FDA américaine pour toutes les indications autorisées pour le produit d'origine.

D'autres biosimilaires potentiels du bevacizumab sont actuellement en cours de développement. [98]

Le processus d'extrapolation est un élément clé du processus d'approbation des biosimilaires. En suivant un programme de développement soigneusement adapté, Ceci permet d'améliorer la disponibilité des médicaments biologiques et faciliter l'accès pour les patients.

Pour qu'une extrapolation puisse être envisagée, la biosimilarité doit être démontrée sur la base d'une évaluation rigoureuse comprenant des études comparative évaluant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité dans une indication pertinente. Le mécanisme d'action dans chaque indication et les récepteurs cibles concernés doivent être également pris en considération.

Comme le mécanisme d'action du bevacizumab est bien connu – à savoir l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales médiées par le VEGFR et l'angiogenèse – à condition que l'évaluation analytique d'un éventuel biosimilaire montre une similarité avec le bevacizumab, il n'est pas nécessaire de mener des essais chez des patients atteints de chaque type de tumeur approuvé comme indication pour le produit de référence. [76]

Actuellement concernant les différents biosimilaires déjà approuvés et autorisés, il s'est avéré, comme prévu, que les biosimilaires se comportent de manière similaire aux produits d'origine. Ceci a élargi et a facilité l'accès aux médicaments biologiques nécessaires pour la prise en charge de plusieurs patients. [99]

#### **4. Développement du biosimilaire du bevacizumab :**

Le développement du médicament biosimilaire est basé sur la comparaison structurale (séquence en acides aminés), biologique, pharmacologique et clinique avec le médicament biologique de référence. Le médicament biosimilaire n'a pas à démontrer son activité mais à montrer son absence de différence avec le médicament de référence (développement comparatif) (96,97).

L'anti VEGF Mvasi – biosimilaire du bevacizumab commercialisé en Europe et aux états unis – a été développé selon un concept respectant une séquence aminoacide identique à celle du produit de référence (Avastin), avec une similarité structurale garantissant le même mécanisme d'action ainsi qu'une efficacité similaire prouvée par une étude clinique phase III. (94)

Plusieurs études ont permis d'évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de ce biosimilaire. Les conclusions de ces études penchaient toutes à une similarité entre le biosimilaire et le produit de référence.

Dans notre étude concernant le profil d'efficacité de l'Ypeva – biosimilaire du bevacizumab commercialisé au Maroc –, les données de la survie ne sont pas encore matures afin de pouvoir l'évaluer. Il est donc nécessaire de réaliser des études prospectives intéressantes des

échantillons plus larges afin de pouvoir apprécier l'efficacité de ce biosimilaire de manière méthodologiquement acceptable et significative.

Du fait du manque de données concernant l'Ypeva –biosimilaire du bevacizumab commercialisé et produit au Maroc– dans le chapitre qui suit, on va s'intéresser principalement à la comparaison entre MVASI qui est le premier biosimilaire du bevacizumab approuvé en Europe et aux Etats unies et son produit de référence l'Avastin.

#### **4.1. Les évaluations précliniques du biosimilaire :**

Peraza et ses collaborateurs ont étudié le potentiel du biosimilaire du bevacizumab pour son approbation clinique. Ils ont évalué la similarité de la structure moléculaire des deux composés par cartographie peptidique, démontrant que la séquence d'acides aminés du biosimilaire de bevacizumab était identique à celle de son produit biologique de référence.

L'existence d'une activité biologique similaire a été testée in vitro, via l'inhibition de la prolifération des cellules induite par le VEGF dans les cellules endothéliales des veines ombilicales humaines et la liaison aux isoformes du VEGF.

Enfin, des études de toxicité non cliniques in vivo ont été menées chez des singes cynomolgus, et la toxicité à médiation non ciblée a été évaluée chez le rat, afin de comparer la toxicité entre le biosimilaire du bevacizumab et le produit de référence.

Les auteurs ont conclu que le biosimilaire et le médicament biologique de référence présentaient des similitudes et que le premier pouvait être approuvé pour un usage clinique. [71]

Dans une autre enquête, Seo et al ont réalisé des études analytiques complètes de comparabilité concernant la similarité physico-chimique, structurelle et biologique d'un bevacizumab biosimilaire et du biologique de référence.

Les résultats ont montré que les deux molécules avaient une séquence d'acides aminés équivalente, des profils de modification post-traductionnelle et une activité et une puissance de liaison au VGF similaires.

Ces études de caractérisation approfondies ont permis aux auteurs de conclure que le biosimilaire du bevacizumab et la molécule biologique de référence ont des attributs structurels, de pureté et biologiques similaires. [72]

Une autre étude a démontré que le produit de référence du bevacizumab à des séquences d'acides aminés primaires identiques a celles du biosimilaire.

Les réponses aux doses et l'activité biologique ont été observées in vitro et étaient également similaires entre le biosimilaire et le produit de référence. [73]

## **5. L'évaluation de l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire :**

La similarité entre Mvasi et Avastin a été démontrée d'une manière rigoureuse dans plusieurs évaluations non cliniques et précliniques. Au cours de ces évaluations il a été démontré que le médicament biosimilaire a les mêmes effets que le produit de référence. [72]

En outre, la similitude entre le biosimilaire et le médicament de référence a été démontré en ce qui concerne les fonctions biologiques dans des études moléculaires et paramètres pharmacocinétiques (PK) chez des volontaires sains. [72,93]

Concernant l'évaluation de l'efficacité et la sécurité, elles sont démontrées grâce à des études cliniques comparatives.

L'objectif des études cliniques comparatives est de démontrer que des différences cliniquement significatives entre le produit de référence et le biosimilaire proposé n'existent pas, en termes de PC/PD, d'effet thérapeutique ou de sécurité, y compris l'immunogénicité. La démonstration de la similarité de la pharmacocinétique dans une étude comparative, généralement chez des sujets non malades est une condition essentielle pour soutenir la biosimilarité et constitue la première étape d'un programme clinique de biosimilarité.

Une fois que la similarité de la pharmacocinétique a été démontrée, la production de données permettant de comparer directement l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire est la dernière étape pour établir la biosimilarité.

Un produit ne peut être approuvé en tant que biosimilaire qu'après une évaluation rigoureuse, comprenant des évaluations analytiques structurelles et fonctionnelles non cliniques, des données cliniques sur la pharmacocinétique et l'efficacité. [74]

Deux principales études sont à l'origine de l'approbation du premier biosimilaire du bevacizumab : une étude qui évalué la pharmacocinétique et une étude clinique comparative chez des patients atteints de CPNPC avancé/métastatique.

#### **5.1. Evaluation de la pharmacocinétique :**

Dans l'étude de pharmacocinétique, 202 hommes en bonne santé ont reçu une perfusion de 3 mg/kg de du biosimilaire du bevacizumab.

Le biosimilaire s'est révélé avoir une similarité pharmacocinétique avec le produit de référence, et la sécurité et la tolérance étaient également comparable. [93]

#### **5.2. Etude clinique comparative :**

Dans cette étude clinique comportaient des sujets atteints de cancer bronchique non à petite cellules, qui ont été repartis en deux groupes.

Un groupe a reçu une perfusion du biosimilaire, l'autre groupe a reçu le médicament de référence à dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel pendant 6 cycles.

Le taux de réponse global a été de 39 % pour le biosimilaire, et 41,7 % pour le produit de référence. La durée médiane de la réponse pour le biosimilaire du bevacizumab était de 5,8 mois et 5,6 mois pour le médicament de référence. La survie médiane sans progression était de 6,6 mois pour le biosimilaire et de 7,9 mois pour le produite de référence. [94]

En termes de sécurité, le taux des effets indésirables (EI) était de 42,9% dans le groupe des biosimilaires, et de 44,3% pour le médicament de référence.

Mvasi et le produit de référence du bevacizumab se sont montrés donc comparable.

Cette étude a indiqué également que l'immunogénicité du biosimilaire du bevacizumab était faible, ainsi les patients mis sous biosimilaire et les patients qui ont bénéficiés du produit de référence ont produits le même taux d'Anticorps anti médicament.

Cette découverte a des implications cliniques importantes, car les biosimilaires sont généralement approuvés pour toutes les indications associées au produit de référence.

## **6. Mécanisme d'action du bevacizumab :**

Les médicaments biosimilaires ont fait l'objet de tests approfondis pour s'assurer qu'ils ne diffèrent pas sur le plan clinique d'une manière significative du médicament de référence, en termes de structure, de fonction, de caractéristiques du médicament, d'efficacité clinique et de sécurité.

Les études sur le biosimilaire du bevacizumab comprenaient une évaluation de son mécanisme d'action et ont démontré qu'il fonctionne par le même mécanisme que le bevacizumab. [71-73].

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui a été le premier médicament antiangiogénique développé à partir de 1997, fixe et neutralise tous les isoformes du VEGF-A, mais ne reconnaît pas les VEGF-B et C. [103]

Le bevacizumab se lie sélectivement au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique.

Il a une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, avec pour conséquence une inhibition de la liaison du VEGF à ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales. [90]

L'inhibition de la prolifération endothéliale par le bevacizumab bloque le phénomène de néovascularisation nécessaire à la croissance et à la dissémination tumorale.

D'un point de vue pharmacocinétique, la demi-vie sanguine du bevacizumab est de l'ordre de 17 à 21 jours et il existe une variabilité inter individuelle de l'exposition des patients au bevacizumab.

Le bevacizumab agit par inhibition de la signalisation du VEGF et peut exercer ses effets antitumoraux par l'inhibition de la croissance de nouveaux vaisseaux, la régression de la formation de la néovascularisation, pour faciliter l'administration de la chimiothérapie cytotoxique et ces effets directs sur les cellules tumorales [91,92].

### **6.1. VEGF et bevacizumab : Particularités dans le cancer colorectal métastatique et le cancer bronchique non à petites cellules**

Le VEGF joue un rôle majeur dans l'angiogenèse des tumeurs et a été impliqué dans la vascularisation et la survenue des métastases. [83,84]

En plus du processus angiogénique, la voie du récepteur VEGF/VEGF (VEGFR) peut être impliquée d'une manière directe dans la promotion/genèse des tumeurs et l'inhibition du VEGF peut avoir des effets cytotoxiques directs [85].

L'expression du VEGF dans le cancer colorectal [87] et dans le cancer bronchique [86] est un facteur de mauvais pronostic.

Dans le Cancer bronchique non à petite cellule, l'expression du VEGF est associée à des métastases ganglionnaires, à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression et à une augmentation de la néovascularisation tumorale [88].

Dans le cancer colorectal, le VEGF est significativement élevé chez les patients présentant des métastases hépatiques par rapport aux témoins sains et aux patients sans métastases hépatiques, ainsi que chez les patients présentant un CCR avec métastase ganglionnaire par rapport à ceux présentant un CCR sans atteinte ganglionnaire. [89]

## **7. Efficacité et sécurité cliniques du bevacizumab dans le cancer colorectal et le cancer bronchique :**

### **7.1. Efficacité et sécurité cliniques du bevacizumab dans le Cancer colorectal métastatique (CRM) :**

Plusieurs études ont montrés que l'association du bevacizumab augmente la survie lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie à base d'irinotécan dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. [64,66 ,68]

Un bénéfice est apporté par l'adjonction de bevacizumab à un schéma de chimiothérapie cytotoxique de référence (5-FU seul, associations 5-FU/irinotécan et 5-FU/oxaliplatine). [61,67]

Au cours d'un essai clinique randomisé de phase II ou on a comparé le bevacizumab associé à : fluorouracil et leucovorine (FU/LV), par rapport a un placebo+ FU/LV, comme traitement de première ligne, chez des patients considérés comme des candidats non optimaux pour l'irinotécan de première ligne.

La survie médiane était de 16,6 mois pour le groupe qui recevait le bevacizumab et de 12,9 mois pour le groupe placebo. La survie médiane sans progression était de 9,2 mois chez les sujets qui ont bénéficiés du bevacizumab alors qu'elle était de 5,5 mois dans le groupe placebo.

L'étude a également montré que l'hypertension de grade 3 était plus fréquente avec une chimiothérapie associant le bevacizumab (16 %), mais contrôlable par un antihypertenseur par voie oral. [62]

Un autre essai clinique randomisé de phase II, au cours duquel des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, ont été répartis dans trois groupes. Le 1er groupe recevait une chimiothérapie associé au bevacizumab à faible dose (5mg/kg), le 2ème groupe a bénéficiait d'une chimiothérapie seule, et le 3ème groupe a reçu une chimiothérapie associé au bevacizumab à forte dose (10mg/Kg)

Le traitement par bevacizumab+ chimiothérapie à base de FU/LV a entraîné des taux de réponse plus élevés.

La thrombose est l'effet secondaire le plus répandu et a causé le décès d'un patient.

L'hypertension, la protéinurie et l'épistaxis étaient d'autres problèmes éventuels de sécurité. [65]

L'étude pivot dans cette indication, est un essai clinique de phase III, qui a comparé le schéma de chimiothérapie IFL (irinotécan + 5-FU en bolus + acide folinique) associé au bevacizumab, avec IFL seul en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.

L'association bevacizumab + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale.

La médiane de survie globale était significativement meilleure dans le bras avec le bevacizumab (20,3 mois contre 15,6 mois), de même que le taux de réponse objective (44,8 % contre 34,8 %) et la médiane de survie sans progression (10,6 mois contre 6,2 mois). [62]

### **7.2. Efficacité et sécurité clinique dans le Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**

La tolérance et l'efficacité du bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, ont été étudiées dans plusieurs essais cliniques phase III.

Dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome pulmonaire avancé, l'association de bevacizumab à paclitaxel-carboplatine augmente significativement le taux de réponse (35 % contre 15 %), la survie sans progression (médiane de 6,2 mois contre 4,5 mois) et la survie globale (médiane de 12,3 mois contre 10,3 mois). [70]

Entre juillet 2001 et avril 2004, le Groupe coopératif oriental d'oncologie (ECOG) a mené une étude randomisée dans laquelle 878 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (stade IIIB ou IV), ont été mis sous une chimiothérapie à base de paclitaxel/carboplatine seuls, ou paclitaxel/carboplatine en association au bevacizumab.

La chimiothérapie était administrée toutes les trois semaines pendant six cycles, et le bevacizumab était administré toutes les 3 semaines jusqu'à ce que la progression de la maladie soit évidente ou les effets toxiques étaient intolérables.

La survie médiane était de 12,3 mois dans le groupe mis sous chimiothérapie en association au bevacizumab, et de 10,3 mois dans le groupe traité par chimiothérapie seule.

La médiane de la survie sans progression dans les deux groupes était : de 6,2 dans le groupe qui a bénéficié du bevacizumab et de 4,5 mois dans l'autre groupe. Avec des taux de réponse correspondants de 35% pour les patients qui ont reçus le bevacizumab et 15% chez le groupe qui a reçu uniquement la chimiothérapie.

Les taux d'hémorragie cliniquement significative étaient de 4,4 % dans le groupe ayant bénéficié de bevacizumab, contre 0,7 % chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie seule.

Il y a eu 15 décès liés au traitement dans le groupe chimiothérapie+bevacizumab, dont 5 provenant d'une hémorragie pulmonaire. [69]

## **8. Les effets indésirables du bevacizumab :**

Les antiangiogéniques en général ne donnent pas les effets secondaires habituellement rencontrés avec les agents anticancéreux conventionnels. Cependant, ils ne sont pas dénués de toxicité et le rôle important du VEGF dans des processus physiologiques tels que la cicatrisation, l'angiogenèse ovarienne et utérine au cours du cycle menstruel, la formation osseuse et le maintien de l'intégrité des muqueuses a fait craindre de nombreux effets secondaires des inhibiteurs du VEGF :

### **8.1. Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) est un des effets secondaires les mieux connus et les plus fréquents des anti-VEGF.

Elle touche 15% à 30 % des patients traités par bevacizumab. Son mécanisme physiopathologique n'est pas bien connu mais pourrait être secondaire à la raréfaction des microvaisseaux et à une action sur le système rénine-angiotensine induite par l'inhibition du VEGF, ainsi qu'à une dysfonction endothéliale médiée par la NO synthase responsable d'une vasoconstriction. Cet effet secondaire nécessite la prise de la tension artérielle régulière, deux à trois fois par semaine au cours du traitement et systématiquement avant chaque nouvelle injection de bevacizumab.

En général, elle ne dépasse pas le grade 3 et est contrôlée par un traitement antihypertenseur en monothérapie sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement antiangiogénique.

Le choix de l'antihypertenseur reste libre entre diurétiques, antagonistes de l'angiotensine 2, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques, toutes ces classes ayant montré leur efficacité dans cette indication.

## **8.2. Protéinurie**

Une protéinurie, le plus souvent asymptomatique, survient chez 25–40 % des patients sous bevacizumab, nécessitant un suivi régulier et la réalisation avant chaque cure d'une bandelette urinaire pour être mise en évidence et une protéinurie des 24 heures afin d'être confirmée et quantifiée.

Son mécanisme reste inconnu et son lien avec l'HTA incertain, puisque ces deux effets secondaires peuvent survenir de manière indépendante, bien qu'ils soient cependant fréquemment associés et responsables, dans ce cas, du Bevacizumab Toxicity Syndrome (BETS).

Elle pourrait être liée à la limitation de la prolifération des cellules glomérulaires et aux dégâts capillaires secondaires à l'action anti-VEGF.

Des auteurs ont suggéré la prise d'un antihypertenseur tel que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de BETS en raison de leur action sur la protéinurie et la néphropathie. [103]

## **8.3. Événements thromboemboliques (ETE) artériels**

Ils font partie des effets secondaires les plus graves, car elles engagent potentiellement le pronostic vital quand il s'agit d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde. [61]

Le mécanisme suggéré est la perte d'intégrité de la barrière endothéliale suite à l'apoptose des cellules endothéliales sous l'effet anti-VEGF. Contrairement aux ETE veineux, le risque d'ETE artériels est significativement multiplié par deux quand le bevacizumab est ajouté à une chimiothérapie.

## **8.4. Complications hémorragiques et troubles de la cicatrisation**

Le VEGF jouant un rôle central dans le maintien de l'intégrité tissulaire et la cicatrisation, son inhibition peut donc conduire à une altération des muqueuses, un défaut de réparation de l'endothélium et à des complications hémorragiques.

Deux types d'hémorragie sous bevacizumab doivent être distinguées : des hémorragies mineures et fréquentes, principalement cutanéomuqueuses, telles que l'épistaxis (jusqu'à 50 %) et des hémorragies plus importantes, très rares (1% à 2 %), mais pouvant être fatales, comme les hémoptysies rapportées dans les cancers broncho-pulmonaires.

Ensuite chez les patients qui ont subi une chirurgie majeure 28 à 60 jours avant un traitement par chimiothérapie bevacizumab, des anomalies de cicatrisation (fistule, retard de cicatrisation, lâchage de sutures, abcès) ont été rapportées dans 1% à 2% des cas, mais elles n'étaient pas supérieures à celles observées chez les patients recevant une chimiothérapie seule.

Cependant les recommandations actuelles indiquent donc qu'un traitement par bevacizumab ne doit être initié qu'après un délai de quatre semaines suivant une chirurgie majeure et qu'un délai de six semaines (deux demi-vies de 21 jours du médicament) est nécessaire entre la dernière administration de bevacizumab et une chirurgie.

Une intervention chirurgicale d'urgence peut être réalisée sous bevacizumab, si elle s'avère nécessaire après évaluation du ratio bénéfice/risque. [103]

## **9. Intérêt économique du biosimilaire du bevacizumab :**

L'arrivée des biosimilaires visant les pathologies coûteuses comme le cancer joue un rôle majeur dans le maintien de l'accessibilité des traitements pour les patients suivis en oncologie, en offrant des médicaments similaires avec un prix réduit par rapport au produit de référence. Ceci permet de faire des économies et améliorer la prise en charge des patients par le développement d'éventuelle nouvelle thérapie innovante.

L'enregistrement des biosimilaires requiert la réalisation d'essais précliniques ou cliniques appropriés, suivis d'un plan de gestion des risques et d'un plan de pharmacovigilance, spécifiques à chaque famille de biomédicaments.

Cependant, si cette réglementation permet de garantir l'efficacité et la sécurité des biosimilaires, elle impacte aussi sur les coûts de ces médicaments.

La principale illustration de ce paradoxe, est apportée par l'estimation que nous avons pu effectuer au cours de cette étude. L'utilisation du biosimilaire du bevacizumab dans notre contexte a permis de réduire le cout du traitement par patient de 77317,26 dhs pour le produit de référence à 62303,74 dhs pour le biosimilaire. Ce qui correspond à une réduction de budget estimé à 19 %.

Une étude menée en Italie, qui avait comme objective l'analyse des coûts par patient et les économies potentielles de MVASI® -biosimilaire du bevacizumab- par rapport au produit de référence (Avastin®), a démontré que MVASI® permettait de réaliser des économies allant de 5.797 euros (dans les cancer colorectal) à 11.595 euros (en cas de cancer avancé ou métastatique des cellules rénales), par patient et par an par rapport à l'Avastin.

L'introduction de biosimilaires de bevacizumab en Italie pourrait générer des économies de 145,4 millions d'euros au cours des 5 prochaines années. Cette analyse de minimisation de cout a démontré qu'avec l'adoption de MVASI d'éventuelles économies peuvent être réalisées.

Les biosimilaires peuvent permettre de réaliser d'importantes économies grâce à une réduction de prix de 20 %. Cela confirme l'importance du développement des biosimilaires dans l'amélioration de la qualité des soins des patients. [95]

Le gain financier généré par l'éventuelle généralisation des biosimilaires permettrait de rattraper le retard considérable dans plusieurs axes thérapeutiques en oncologie, comme l'introduction de thérapies innovantes (immunothérapie) ou de couvrir les dépenses croissantes du secteur des soins palliatifs par exemple.

Ces économies générées par le développement et l'utilisation des biosimilaires, pourraient également être bénéfique pour assurer une prise en charge globale des patients en oncologie, par exemple en leur permettant de bénéficier d'un soutien psychologique régulier tout au long de leur processus thérapeutique, afin de dépister et traiter une éventuelle dépression, sachant que le cancer peut être associé à un état dépressif majeur dans 58% des cas.

(106)



*CONCLUSION*



L'usage des biosimilaires en oncologie représente un défi majeur, pouvant permettre à terme de concrétiser un gain financier important débouchant sur des possibilités de développement aussi bien en intégrant de nouvelles thérapies innovantes qu'en renforçant certains axes encore sous exploités.

Dans cette optique notre étude s'est fixé l'objectif d'estimer le gain financier théorique suite à l'introduction d'un biosimilaire du Bevacizumab dans le traitement des patients suivis pour cancer colorectal métastatique et cancer bronchique. Ce gain était estimé à 19% et devrait inciter à réaliser des études prospectives intégrant des paramètres permettant d'apprécier le cost-effectiveness de ce biosimilaire, en vue de généraliser l'utilisation de ce genre de produits, permettant de faciliter l'accès aux soins et à l'innovation pour les patients.

Le bevacizumab inhibe l'angiogenèse et est utilisé dans le traitement de plusieurs types de tumeurs malignes à savoir le cancer colorectal métastatique et le cancer bronchique. L'accès au bevacizumab peut être limité en raison de divers facteurs.

La disponibilité et le développement des biosimilaires du bevacizumab pourraient améliorer l'accès aux soins, en répondant ainsi aux besoins des patients atteints de cancer.

Les économies réalisées sur les coûts de développement d'un biosimilaire et l'impact sur le prix, offrent la possibilité pour les patients de bénéficier d'options de traitement plus abordables. Ceci est réalisé sans changement de la qualité du médicament, car la biosimilarité est établie et démontrée sur la base de plusieurs études de comparabilité rigoureuses et complètes, qui englobent des données structurelles, fonctionnelles et cliniques.



*ANNEXES*



## Annexe 1 :

### I. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES :

- ✓ IP :
- ✓ N° dossier :
- ✓ Nom prénom :
- ✓ Sexe : femme  homme
- ✓ Age : ans
- ✓ Origine géographique : urbain  rurale
- ✓ Niveau socio-économique :
- ✓ Activité physique régulière : oui  non 
  - Antécédents :
    - Personnels :
      - Médicaux :
        - HTA : oui  non
        - Diabète : oui  non
        - Polype : oui  non
        - Cancer colorectal : oui  non
      - Chirurgicaux : oui  non
      - Toxique : Tabac  Alcool  autre :
      - Irradiation antérieure : oui  non
      - Familiaux :
        - Atcd de cancer colorectal : oui  non
        - Atcd de cancer pulmonaire : oui  non
        - Polypose adénomateuse familiale : oui  non
        - Syndrome de Lynch : oui  non
        - Autre :

### II. DONNES DIAGNOSTIQUE :

- ✓ Délais entre signe clinique et consultations : jour
- ✓ Date du diagnostique initial : / /
- ✓ Circonstance de diagnostic :
  - Fortuite : oui  non
  - Nodule : oui  non
  - Ulcération : oui  non
  - Augmentation du volume abdominal : oui  non

- Vomissement : oui  non
- Trouble de transit intestinal :  
 Constipation : oui  non   
 Diarrhée : oui  non
- Méléna : oui  non
- Rectorragie : oui  non
- Emission glaireuse : oui  non
- Anémie : oui  non
- AEG : oui  non
- Douleur abdominale : oui  non
- Toux chronique : oui  non
- Hémoptysies : oui  non
- Dyspnée : oui  non
- Douleur thoracique : oui  non
- Autres :
1. Examen de l'état général :  
 Etat général : bon assez bon mauvaise  
 OMS :  
 Conjonctives : normo colorées  décolorées   
 Amaigrissement : oui  non   
 Fièvre : oui  non
  2. Examen physique :
    - Examen abdominal :
      - Inspection :  
 Lésion extériorisée : oui  non   
 Signe inflammatoire : oui  non   
 Voussure abdominale : oui  non
      - Palpation abdominale :  
 Masse : oui  non   
 Douleur : oui  non   
 ADP inguinale : oui  non
      - Toucher rectal :  
 Réalisé : oui  non   
 Anomalie :
        - Examen pleuro-pulmonaire :
        - Reste de l'examen : normal  anormal
  3. Examens paracliniques-diagnostic :
    - a. Coloscopie totale:
      - Réalisé : oui  non
      - Anomalie :

b. Biopsie de la lésion :

Réalisé : oui  non

c. Examen anatomopathologique :

Type histologique :

Taille tumorale :

d. Echographie endorectale :

Réalisé : oui  non

Anomalie

4. Bilan d'extension :

A. Echographie abdominale :

Réalisé : oui  non

Métastase hépatique : oui  non

B. Radiographie thorax :

Réalisé : oui  non

Métastase pulmonaire : oui  non

C. TDM thoraco-abdominale :

Réalisé : oui  non

Anomalie

TNM

D. IRM :

Réalisé : oui  non

Anomalie :

➤ Nombre de métastases : <5                      5-8                      >8

Date de diagnostic des métastases :                      /                      /

➤ Stade initial :

5. Bilan biologique pré-thérapeutique/de retentissement :

NFS : correct  perturbé

Urée / Créatininémie : correct  perturbé

Bilan hépatique : correct  perturbé

ECG : correct  perturbé

### III. DONNEES DU TRAITEMENT :

✓ Chirurgie : oui  non

Avant TTT systémique                       après TTT systémique

Résection chirurgicales : oui  non

Curage ganglionnaire : oui  non

Chirurgie des métastases : oui  non

Date :

- ✓ Radiothérapie : oui  non 
  - Date de début :
  - Date de fin :
  - Protocole :
- ✓ Chimiothérapie adjuvante : oui  non 
  - Date de début :
  - Protocole :
  - Nombre de cure :
  - Tolérance :
- ✓ Traitement systémique : 2ème ligne
  - Date de début :
  - Protocole :
  - Nombre de cure :
  - Tolérance :
- ✓ Traitement systémique :
  - Date de début :
  - Protocole :
  - Nombre de cure :
  - Tolérance :

#### IV. DONNEES DU SUIVIE :

- ✓ Date du dernier suivie :
- ✓ Survie : (date du diagnostic – date du dernier contact)



*RÉSUMÉS*



## Résumé

Les médicaments biologiques sont issus de la biotechnologie de l'ADN recombinant. Les biosimilaires offrent la même efficacité et surtout un avantage de coût.

L'objectif de notre étude était de dresser une estimation du coût du traitement par l'Ypeva (biosimilaire du Bevacizumab) et de déterminer surtout le gain financier potentiel généré par l'utilisation de l'YPEVA dans le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer pulmonaire. Pour cela nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique allant de 2017 à 2019, qui est menée au service d'oncologie médicale à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques et histo-pathologiques chez 25 patients.

La moyenne d'Age de nos patients était de 64,64 ans. Une prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio de 21H/4F. 35% des patients étaient tabagique et 16,1% étaient diabétique. 64% des patients sont suivis pour cancer colorectal, tandis que 8% sont suivis pour cancer pulmonaire. Plus de 50% des patients présentaient des tumeurs stade T4. La localisation la plus fréquente des métastases est la localisation hépatique (61,9%). Les patients atteints de cancers pulmonaires ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine associée à l'YPEVA et les patients atteints de cancer colorectal métastatique ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et irinotecan ou l'oxaliplatine associés à l'Ypeva.

L'utilisation de l'Ypeva dans notre contexte a permis de réduire le coût du traitement par patient de 77317,26 dhs pour le produit de référence, à 62303,74 dhs pour le biosimilaire. Ceci correspond à une réduction de budget estimé à 19 %. Le gain financier généré par l'éventuelle généralisation des biosimilaires permettrait de rattraper le retard concédé dans plusieurs axes thérapeutiques en oncologie et faciliterait l'accès aux soins pour les patients.

## Summary :

Biopharmaceuticals are biological products derived from recombinant DNA biotechnology. Biosimilar drugs offer the same efficacy as the reference product, and represent an effective cost-saving tool.

The main purpose of our work was to estimate the treatment cost of Ypeva (biosimilar of Bevacizumab) and to determine the eventual financial gain that is allowed by the use of Ypeva in the treatment of metastatic colorectal cancer and lung cancer, For this purpose, we carried out a retrospective descriptive and analytical study running from 2017 to 2019, which has been conducted based on epidemiological data from the medical oncology department at the Avicenne Military Hospital in Marrakech. Epidemiological, clinical and histo-pathological data have been collected from the medical records of 25 patients.

The average age of our patients was 64.64 years; a male predominance was noted with a sex ratio of 21M/4F. 35% of the patients were smokers and 16.1% had diabeties. 64% of the patients were suffering from colorectal cancer, while 8% had lung cancer. More than 50% of the patients were on stage T4. The most frequent location of metastasis was the liver (61.9%).Patients with lung cancer received paclitaxel and carboplatin-based chemotherapy combined with the biosimilar of bevacizumab (YPEVA). While patients with metastatic colorectal cancer received fluoropyrimidine- and irinotecan- or oxaliplatin-based chemotherapy combined with Ypeva.

The use of Ypeva in our context reduced the treatment cost per patient from 77317,26 dhs for the reference product, to 62303,74 dhs for the biosimilar. This represents an estimated budget reduction of 19%. The financial gain generated by the eventual development of biosimilars would make it possible to make up for the delay in several therapeutic areas in oncology and would facilitate care access for the patients.

## ملخص:

الأدوية البيولوجية تمثل منتجات معقدة مستمدة من التكنولوجيا الحيوية للحمض النووي. نسخ من هذه المنتجات تسمى البدائل الحيوية (بيومتشابه) ولها نفس فعالية الدواء المرجعي من حيث العلاج وتتميز أيضا بفعالية من حيث التكلفة.

كان الهدف من دراستنا هو تقدير تكلفة العلاج ب Ypeva، و هو بديل حيوي ل Bevacizumab. لهذا قمنا بإجراء دراسة وصفية و تحليلية بأثر رجعي من 2017 إلى 2019 ، تستند على بيانات وبائية من قسم الأورام الطبية في مستشفى ابنسينا العسكري في مراكش . و قد تمت دراسة البيانات السريرية من خلال سجلات المرضى. كان متوسط عمر مرضانا 64.64 سنة، و لوحظ ان نسبة الذكور كانت اكثر من نسبة الاناث. 35% من المرضى كانوا يدخنون و 16.1% مصابون بالسكري. 64% من المرضى مصابون بسرطان القولون ، في حين أن 8% كانوا مصابين بسرطان الرئة. أكثر من 50 ٪ من المرضى لديهم أورام في المرحلة T4. تلقى كافة المرضى المنخرطين في هذه الدراسة العلاج الكيميائي جنباً الى جنب مع البديل الحيوي (YPEVA).

استخدام البديل الحيوي في سياقنا خفض تكلفة علاج المريض من 77317,26 درهم للمنتج المرجعي إلى 62303,74 درهم للبديل الحيوي و يقابل ذلك تخفيضا تقديريا في الميزانية بنسبة 19 بالمائة. ومن شأن المكاسب المالية الناجمة عن استعمال البديل الحيوي أن تيسر حصول المرضى على الرعاية اللازمة وان تساهم في تطور العديد من المجالات الطبية.



*BIBLIOGRAPHIES*



1. **Knezevic I, Griffiths E.**  
WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017;1407(1):5–16.
2. **Prugnaud JL.**  
Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificités. *Ann Pharm Fr* 2008 ; 66 : 206–11.
3. **Décret no 02–14–841 (5 août 2015).**  
Ministère de la santé.
4. **European Medicines Agency (2013, May 22).**  
Biosimilar medicines. Retrieved June 17, 2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp)
5. **ANSM.**  
Les médicaments biosimilaires: Etat des lieux. Mai 2016[en ligne].  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf) [consulte le 10 septembre 2016]
6. **OMS Guidelines on the evaluation of similar biotherapeutic products (SPBs) Octobre 2009.[en ligne] disponible sur :**  
[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)[consulte le 10 octobre 2016]
7. **EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products 26 avril 2013. [en ligne]**  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)> [consulté le 12 octobre 2016]
8. **Congrès américain, section : 7002.**  
Approuval pathan for biosimilar biological products, *Biologics Price Competition and Innovation*, mars 2010, p. 686–687.
9. **Agence canadienne de santé,**  
LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION DES PROMOTEURS : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 2010, p 1–20.

10. **Europabio, position sur les médicaments biosimilaires réglementés par la position commune sur la révision de la directive 2001/83/EC** [www.europabio.org](http://www.europabio.org), dernière consultation 09/2010, p1-3.
11. **OCDE, La bioéconomie à l'horizon 2030: Quel programme d'action ?, édition OCDE, 2009, page 360.**
12. **LEEM.**  
les entreprises du médicament, définition des médicaments biosimilaires, 14/01/2009  
<http://www.leem.org>.
13. **EMA.**  
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 : Journal officiel de l'Union européenne.  
<https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PF>
14. **Le Pen C.**  
Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014.
15. **Harvey RD.**  
Science of biosimilars. J Oncol Pract 2017; 13: 17s-23s.
16. **Zinzani PL, Dreyling M, Gradishar W, Andre M, Esteva FJ, Boulos S, González Barca E, Curigliano G.**  
Are Biosimilars the Future of Oncology and Haematology? Drugs. 2019 Sep 20. doi: 10.1007/s40265-019-01193-y.
17. **European Medicines Agency (2013, May 22).**  
Biosimilar medicines. Retrieved June 17, 2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp)
18. **I. Borget , T.**  
Grivel Biosimilars and medico-economic 2010
19. **European medicines agency Les médicaments biosimilaires dans l'UE Guide d'information destiné aux professionnels de la santé**  
Élaboré conjointement par l'Agence européenne du médicament et la Commission européenne  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf)

20. **Girault, D., Trouvin, J.-H., Blachier-Poisson, C., Gary, F., Laloye, D., Bergmann, J.-F., ... Rey-Coquais, C. (2015).**  
Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapie*, 70(1), 37-46.
21. **Prugnaud, J.-L. (2008).**  
Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 66(4), 206-211. doi:10.1016/j.pharma.2008.07.008
22. **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance:**  
nonclinical and clinical issues EMEA/CHMP/42832/2005.
23. **Topic Q6B, step 4 note for guidance on specifications:**  
test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. CPMP/ICH/365/96 — adopted March 1999.
24. **Santos, Sofia B., Sousa Lobo, Jose M., Silva, Ana C., ´**  
Biosimilar medicines used for cancer therapy in Europe: a review. *Drug Discovery Today* <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.09.011>
25. **ema.europa.eu Internet],**  
European Medicines Agency European Medicines Agency; c1995-2018 cited 2018 Jul 18]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
26. **Rugo, H.S. et al. (2016)**  
A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat. Rev.* 46, 73-79
27. **Buske, C. et al. (2017)**  
An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. *Future Oncol.* 13, 5-16
28. **Renwick, M.J. et al. (2016)**  
Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 17, e31-e38
29. **Coiffier, B. (2017)**  
Preparing for a new generation of biologic therapies: understanding the development and potential of biosimilar cancer therapeutics. *Future Oncol.* 13, 1-3
30. **IMS MIDAS, MAT Q4/2010**

31. **IMS Health, MIDAS, MAT Sep 2014**
32. **assessing biosimilar uptake and competition in European markets,**  
IMShealth, octobre 2014
33. **World Health Organization (WHO), Expert Committee on Biological Standardization.**  
Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60ème réunion de  
WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19–23 Octobre 2009
34. **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
35. **Les biosimilaires en 15 questions CLAUDE LE PEN avril 2015**
36. **Étude LEEM ADL.**  
Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique ; in  
[www.cerpet.education.gouv.fr/STI/actualite\\_sti/leem-biotech\\_jan06/leem-bio\\_n11-06.pdf](http://www.cerpet.education.gouv.fr/STI/actualite_sti/leem-biotech_jan06/leem-bio_n11-06.pdf) (ed), 2005.
37. **Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C.**  
Economic issues with follow-on protein products. Nat Rev Drug Discov 2008 ; 7 : 733–7.
38. **Girault, D., Trouvin, J.-H., Blachier-Poisson, C., Gary, F., Laloye, D., Bergmann, J.-F., ...  
Rey-Coquais, C. (2015).**  
Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. Thérapie, 70(1), 37–46.
39. **Jean-François Bergmann (2012)**  
Biosimilaires : plutôt pour que contre...  
DOI : 10.1684/stv.2012.0718
40. **Delivering on the potential of biosimilar medicines.**  
IMS INSTITUTE for healthcare informatics. MARCH 2016
41. **The impact of biosimilars entry in the EU market, EMINET,**  
European commission Hospira Education Forum [egagenerics.com](http://egagenerics.com). Analyses Agent  
stimulant l'érythropoïèse, Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires
42. **IMS Health, MIDAS;**  
IMS HEALTH MARKET prognosis; IMS institutefor healthcare informatics, dec 2015

43. **Mouthon L.**  
Biothérapies : vers une deuxième révolution ? La Presse Médicale. 2009/05/01/ 2009;38(5):746-748.
44. **Jacobs, I. et al. (2017)**  
Biosimilars for the treatment of cancer: a systematic review of published evidence. BioDrugs 31, 1-36
45. **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.**  
Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. La Revue de Médecine Interne. 2009/05/01/ 2009;30(5):416-424.
46. **Raymond É.**  
Le concept de cible en cancérologie: John Libbey Eurotext; 2009.
47. **Prin-Mathieu C, Aguilar P, Béné M-C, Faure G, Kolopp-Sarda M-N.**  
Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques. Revue Française des Laboratoires. 2003/11/01/ 2003;2003(357):31-39.
48. **Paintaud G, Diviné M, Lechat P, et al.**  
Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. Thérapie. 2012/07/01/ 2012;67(4):319-327.
49. **Donazzolo Y, Bejan-Angoulvant T, Ternant D.**  
Chapitre 25 – Anticorps monoclonaux. Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire. Paris: Elsevier Masson; 2016:211-218.
50. **Penault-Llorca F, Etessami A, Bourhis J.**  
Principales utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux en cancérologie. Cancer/Radiothérapie. 2002/11/01/2002;6:24-28.
51. **Abès R, Dutertre C-A, Teillaud J-L.**  
Les anticorps: mieux les connaître pour mieux s'en servir. médecine/sciences. 2009;25(12):1011-1019.
52. **Bui, L.A. et al. (2015)**  
Key considerations in the preclinical development of biosimilars. Drug Discov. Today 20, 3-15

53. **Agence national de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)**  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
54. **Allied Market Research.**  
Oncology drugs market is expected to reach \$111.9 billion, globally, by 2020, <https://www.alliedmarketresearch.com/press-release/global-oncology-drugs-market-is-expected-to-reach-111-9-billion-by-2020-alliedmarket-research.html> (2015, accessed 12 April 2018).
55. **Harvey RD.**  
Science of biosimilars. *J Oncol Pract* 2017; 13: 17s-23s.
56. **Stone K.**  
Top 20 blockbuster cancer drugs. *Biotech Industry, The Balance*, <https://www.thebalance.com/top-cancer-drugs-2663234> (2018, accessed 12 April 2018).
57. **Cook, J. W., McGrath, M. K., Dixon, M. D., Switchenko, J. M., Harvey, R. D., & Pentz, R. D. (2019).**  
Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 175883591881833. doi:10.1177/1758835918818335
58. **MVASI – European Medicines Agency**  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvasi>
59. **Zirabrev – European Medicines Agency**  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zirabrev>
60. – **United States Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar for the treatment of cancer,**  
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm576112.htm> (2017, accessed 12 April 2018).
61. **Peeters, M., & Price, T. (2012).**  
Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum – Applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treatment Reviews*, 38(5), 397-406. doi:10.1016/j.ctrv.2011.08.002

62. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., ... Kabbinavar, F. (2004).  
Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2335–2342. doi:10.1056/nejmoa032691
63. Kabbinavar, F. F., Schulz, J., McCleod, M., Patel, T., Hamm, J. T., Hecht, J. R., ... Novotny, W. F. (2005).  
Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16), 3697–3705. doi:10.1200/jco.2005.05.112
64. Kabbinavar, F. F., Hambleton, J., Mass, R. D., Hurwitz, H. I., Bergsland, E., & Sarkar, S. (2005).  
Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16), 3706–3712. doi:10.1200/jco.2005.00.232
65. Kabbinavar, F., Hurwitz, H. I., Fehrenbacher, L., Meropol, N. J., Novotny, W. F., Lieberman, G., ... Bergsland, E. (2003).  
Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(1), 60–65. doi:10.1200/jco.2003.10.066
66. Cassidy, J., Saltz, L. B., Giantonio, B. J., Kabbinavar, F. F., Hurwitz, H. I., & Rohr, U.-P. (2009).  
Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(5), 737–743. doi:10.1007/s00432-009-0712-3
67. Saltz, L. B., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., ... Cassidy, J. (2008).  
Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 2013–2019. doi:10.1200/jco.2007.14.9930
68. Bennouna, J., Sastre, J., Arnold, D., Österlund, P., Greil, R., Van Cutsem, E., ... Kubicka, S. (2013).  
Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14(1), 29–37. doi:10.1016/s1470-2045(12)70477-1

69. **Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., ... Johnson, D. H. (2006).**  
Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2542-2550. doi:10.1056/nejmoa061884
70. **Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., Ramlau, R., Gorbounova, V., ... Hirsh, V. (2010).**  
Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Annals of Oncology*, 21(9), 1804-1809. doi:10.1093/annonc/mdq020
71. **Peraza, M. A., Rule, K. E., Shiue, M. H. I., Finch, G. L., Thibault, S., Brown, P. R., ... Leach, M. W. (2018).**  
Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 236-243. doi:10.1016/j.yrtph.2018.03.020
72. **Seo, N., Polozova, A., Zhang, M., Yates, Z., Cao, S., Li, H., ... Liu, J. (2018).**  
Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *mAbs*, 10(4), 678-691. doi:10.1080/19420862.2018.1452580
73. **Jacobs, I. A., Brown, P. R., Knight, B., Peraza, M. A., Rosenberg, J. A., & Rule, K. (2016).**  
435P Development of PF-06439535, a potential biosimilar to bevacizumab. *Annals of Oncology*, 27(suppl\_9). doi:10.1093/annonc/mdw593.005
74. **Melosky, B., Reardon, D. A., Nixon, A. B., Subramanian, J., Bair, A. H., & Jacobs, I. (2018).**  
Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncology*. doi:10.2217/fon-2018-0051
75. **Casak, S. J., Lemery, S. J., Chung, J., Fuchs, C., Schrieber, S. J., Chow, E. C. Y., ... Pazdur, R. (2018).**  
FDA's Approval of the First Biosimilar to Bevacizumab. *Clinical Cancer Research*. doi:10.1158/1078-0432.ccr-18-0566
76. **Melosky, B. et al. (2018)**  
Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol.* Published online April 25, 2018. <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0051>
77. **European Medicines Agency (2018)**  
EPAR Summary for the Public: Mvasi (Bevacizumab), European Medicines Agency

- 78. Genentech Inc.**  
Avastin (bevacizumab) US prescribing information (2016).  
[www.gene.com/download/pdf/avastin\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf)
- 79. Roche Registration Limited, EMA.**  
Avastin summary of product characteristics (2015).  
[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 80. F Hoffmann – La Roche Ltd.**  
Roche receives EU approval of avastin in combination with Tarceva for patients with a specific type of advanced lung cancer [media release] (2016). [www.roche.com/dam/jcr:82895714-0fc4-4834-b087-d01d1e769258/en/med-cor-2016-06-08-e.pdf](http://www.roche.com/dam/jcr:82895714-0fc4-4834-b087-d01d1e769258/en/med-cor-2016-06-08-e.pdf)
- 81. Monk B, Lammers P, Cartwright T, Jacobs I.**  
Barriers to the access of bevacizumab in patients with solid tumors and the potential impact of biosimilars: a physician survey. *Pharmaceuticals (Basel)* 10(1), doi:10.3390/ph10010019 (2017) (Epub ahead of print).
- 82. Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A.**  
ESMO European Consortium study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann. Oncol.* 27(8), 1423-1443 (2016).
- 83. Ferrara N.**  
Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 9(Suppl. 1), 2-10 (2004).
- 84. Gavalas NG, Lontos M, Trachana SP et al.**  
Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 14(8), 15885-15909 (2013).
- 85. Shibuya M.**  
Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2(12), 1097-1105 (2011).
- 86. Seto T, Higashiyama M, Funai H et al.**  
Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 53(1), 91-96 (2006).
- 87. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P et al.**  
Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br. J. Cancer* 91(12), 1823-1832 (2006).

88. **Fontanini G, Vignati S, Boldrini L et al.**  
Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 3(6), 861-865 (1997).
89. **Kumar H, Heer K, Lee PW et al.**  
Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 4(5), 1279-1285 (1998).
90. **Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N.**  
The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 7(1), 53-64 (1992).
91. **Della Pepa C, Banerjee S.**  
Bevacizumab in combination with chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer. *Onco. Targets Ther.* 7, 1025-1032 (2014).
92. **Ellis LM.**  
Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 33(5 Suppl. 10), S1-S7 (2006).
93. **Markus R, Chow V, Pan X, and Hanes V.**  
A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017;80:755-763.
94. **Thatcher N, Thomas M, Ostoros G, et al.**  
Randomized, double-blind, phase 3 study comparing biosimilar candidate ABP-215 with bevacizumab in patients with non-squamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S902-S903.
95. **D. Grima, D.Moldaver, M.Hurry .**  
PCN114 ASSESSMENT OF THE SURVIVAL BENEFIT AND COST IMPACT OF NEW TREATMENTS FOR KEY ANSCLC BIOMARKERS USING THE ITEN MODEL <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.311>
96. **Biosimilars approved in Europe.**  
Generics and Biosimilars Initiative, <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-inEurope> (2018, accessed 12 April 2018).
97. **Lyman GH, Zon R, Harvey RD, et al.**  
Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. *N Engl J Med* 2018; 378: 2036-2044.

98. **Generics and Biosimilars Initiative (GaBI).**  
Biosimilars of bevacizumab (2017). <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-bevacizumab>
99. **QuintilesIMS.**  
The impact of biosimilar completion (2017). [www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017\\_V9.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf)
100. **Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, et al.**  
Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie & Thérapeutique*. 2008/12/01 / 2008;4(7):602-615.
101. **Sibilia J.**  
Naissance et développement de l'immunothérapie ciblée : La révolution des biomédicaments. *Revue du Rhumatisme*. 2007/11/01 / 2007;74:42-51.
102. **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.**  
Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de Médecine Interne*. 2009/05/01 / 2009;30(5):416-424.
103. **Lièvre A, Landi B, Mitry E, Taïeb J.**  
Les antiangiogéniques en oncologie digestive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008/05/01 / 2008;32(5, Part 1):504-520.
104. **GLOBOCAN 2018**
105. **Levêque D.**  
Médicaments biosimilaires en oncologie. *Bull Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.12.004>
106. **Massie, M. J. (2004).**  
Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2004(32), 57-71. doi:10.1093/jncimonographs/lgh014
107. **Direction des médicaments et de la pharmacie**
108. **Biomédicaments en France état des lieux 2014,**  
Direction des Affaires Scientifiques, Jennifer Bernard  
<https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 055

سنة 2020

# دراسة الفعالية من حيث التكلفة للبدائل الحيوية في علم الأورام

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/06/11

من طرف

**السيدة لبنى مخشون**

المزودة في 29 غشت 1994 بأكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

تكلفة العلاج - سرطان القولون - سرطان الرئة - البدائل الحيوية - bevacizumab

## اللجنة

الرئيسة

غ. بلبركة

السيدة

المشرف

أستاذة في علم الأورام

السيد

م. الزياني

أستاذ في الطب الباطني

السيدة

م. زحلان

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

م. الغازي

أستاذة في أمراض المفاصل

الحكام