



Produit de référence ... ] **médicament biosimilaire** [ ... médicament générique

## Qu'en est-il exactement ?

**On confond parfois les médicaments biosimilaires avec les médicaments génériques. Ce document fournit des clarifications à ce sujet.**

Les médicaments génériques et biosimilaires offrent toutes les garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité telles qu'exigées par les autorités sanitaires. **Interchangeables avec leur médicament original de référence**, ils sont commercialisés après l'expiration des brevets. Médicaments génériques et biosimilaires sont enregistrés via des procédures spécifiques sous la direction et le contrôle des autorités sanitaires, avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Seules les autorités européennes (Agence du Médicament Européenne, EMA) sont compétentes pour les médicaments biosimilaires. Le **médicament générique** est l'alternative moins chère à un médicament développé à partir d'une molécule chimique classique. Il est autorisé sur le marché sur base d'études de bioéquivalence. Le **médicament biosimilaire** est l'alternative moins chère au médicament bio(techno)logique de référence (*produit de marque original*). Il est autorisé sur le marché après des études cliniques. En effet, à la différence des médicaments génériques, qui sont obtenus à partir de molécules chimiques simples, les médicaments biosimilaires sont des molécules complexes issues de processus biotechnologiques appliqués à des cellules vivantes. Comme c'est le cas avec le médicament biotechnologique de référence, le médicament biosimilaire connaît donc par nature un certain degré de variabilité. Afin de s'assurer que ces variations sont sans aucun impact clinique, une procédure d'enregistrement spécifique, intégrant des études cliniques comparatives avec le médicament original de référence, est appliquée. Aujourd'hui, 3 médicaments biosimilaires<sup>1</sup> sont déjà disponibles, mais sont à peine utilisés en Belgique, malgré des économies potentielles très importantes pour l'Inami. Dans d'autres pays, leurs parts de marché varient déjà pourtant de 15 à plus 45%<sup>2</sup>. D'ici à 2015-2016, au moins 10 nouveaux médicaments biosimilaires devraient arriver sur le marché belge, dont les médicaments originaux représentent actuellement pas moins de 350 Mio € de dépenses annuelles pour l'Inami...

<sup>1</sup> Molécules biosimilaires enregistrées auprès de l'Agence européenne des Médicaments (EMA): époétine, figrastim, somatropine

<sup>2</sup> Source : Generics Bulletins, 5.08.2010

	MEDICAMENT GENERIQUE	MEDICAMENT BIOSIMILAIRE
<b>CARACTERISTIQUES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ “petite” molécule, synthèse chimique et méthodes analytiques standard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ molécule “large”, 3-dimensionnelle, à base d’organismes vivants.</li> <li>○ ces molécules contiennent par définition un certain degré de variabilité, inhérent au processus de production des systèmes biologiques</li> <li>○ cette variabilité a été totalement intégrée à l’approche spécifiquement développée par les autorités européennes (Agence européenne du Médicaments, EMA) pour les médicaments biosimilaires, comme pour les médicaments biotechnologiques : « such variability may not be a matter of concern »<sup>3</sup></li> </ul>
<b>DEVELOPPEMENT PRE-CLINIQUE ET CLINIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pas de développement clinique</li> <li>○ études attestant de la bioéquivalence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ évaluation in vitro/in vivo</li> <li>○ études de toxicité, de tolérance</li> <li>○ études cliniques de Phase I (volontaires sains)</li> <li>○ études cliniques comparatives de phase III (patients) avec le médicament original, démontrant une efficacité et une sécurité équivalentes au produit de référence</li> </ul>
<b>TEMPS DE DEVELOPPEMENT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ développement : 4 à 6 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ développement : 7 à 9 ans</li> </ul>
<b>ENREGISTREMENT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ autorisation de mise sur le marché (AMM) suite à l’enregistrement au niveau national ou européen (EMA), sur base de la <i>bioéquivalence</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ AMM suite à une procédure spécifique ‘<i>state of the art</i>’ au niveau européen (EMA). Les médicaments biosimilaires ont démontré <b>l’équivalence de leurs caractéristiques physico-chimiques, de leur efficacité et de leur sécurité</b>, sur base d’une procédure spécifique, le <i>comparability exercise</i><sup>4</sup></li> </ul>
<b>INTERCHANGEABILITE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ interchangeable avec le produit de référence autorisé; pas de différence de qualité, efficacité et sécurité; permet de traiter les patients existants et nouveaux patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ équivalents en termes de qualité, efficacité et sécurité, les médicaments biosimilaires sont <b>interchangeables</b> avec le produit biotechnologique de référence autorisé, car il n’existe pas de différence clinique statistiquement significative; cela permet de</li> </ul>

<sup>3</sup> “Because of unavoidable differences in the manufacturing process, which may include the use of different expression systems, fermentation and purification processes, as well as different excipients, the quality attributes of the biosimilar and the reference medicinal products will not be strictly identical. Such variability may not be a matter of concern but rather is a scientific fact that has been accepted by the scientific and regulatory community since the introduction of biotech for the production of biological medicines”, “**Biosimilar, when terminology matters**”, dans **Nature Biotechnology**, volume 29 number 8 august 2011

<sup>4</sup> Les comparaisons (physiochimique, préclinique et clinique, via le *comparability exercise*) sont réalisées aux différentes étapes du développement du candidat médicament biosimilaire avec les données disponibles pour le médicament de référence original. Des normes scientifiques strictes, comparables à celles utilisées pour le médicament ‘original’ dans le cadre d’un changement dans le processus de production, sont appliquées. La méthodologie et les interprétations des résultats du *comparability exercise* intègrent une méthode statistique robuste, comme c’est le cas pour l’enregistrement d’un médicament biotechnologique original.

		<p>traiter de nouveaux patients, mais aussi de changer les traitements en cours<sup>5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tout traitement avec un produit biotechnologique de référence ou avec un médicament biosimilaire nécessite un suivi médical permanent des patients ; le passage du médicament de référence au médicament biosimilaire et vice versa peut s'opérer parfaitement dans le cadre de ce suivi continu.</li> </ul>
<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ les médicaments génériques suivent des règles identiques aux produits originaux de référence</li> <li>○ un Risk Management Plan (RMP ou plan de gestion du risque) est demandé dans certains cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ un <i>Risk Management Plan</i> (RMP ou <i>plan de gestion du risque</i>) est obligatoire lors de l'enregistrement, comme pour tous les nouveaux médicaments biotechnologiques mis sur le marché après 2004. Tous les médicaments biosimilaires sur le marché répondent à cette exigence.</li> <li>○ <i>post marketing studies</i> (une fois le produit sur le marché) à long terme</li> </ul>
<b>ECONOMIES POTENTIELLES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ déjà 2,5 Milliards pour l'INAMI depuis 2001, suite à l'entrée en vigueur du remboursement de référence ; des économies supplémentaires seront générées au fil de l'arrivée de nouveaux médicaments génériques ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pas d'économies actuellement en l'absence d'incitant pour les 3 médicaments biosimilaires sur le marché (dont les dépenses annuelles pour l'Inami pour les produits originaux correspondants sont de 51 mio €) ...</li> <li>○ à l'horizon 2015-2016, plus de 10 médicaments biosimilaires, représentant actuellement 350 Mio/an de dépenses INAMI pour les produits originaux, devraient venir sur le marché, ...</li> </ul>

<sup>5</sup> « Comme c'est le cas pour tous les médicaments biotechnologiques, il faut tenir compte du fait que, lorsque vous changez le produit biotechnologique, vous ajoutez un niveau de risque théorique supplémentaire. Mais c'est le cas pour toute modification (changement de sites de production, upscaling,...) et n'est donc pas spécifiquement lié aux biosimilaires. Il existe même une certaine variabilité entre différents lots du même médicament. Chaque patient sous médicament biotechnologique nécessite un suivi. Cela mérite une réflexion au cas par cas suivant les produits, les indications et les patients. Scientifiquement, il faut accepter qu'un changement chez un patient entraîne une variabilité plus grande. Il faut simplement tenir compte des caractéristiques inhérentes aux produits biotechnologiques...», **Professeur B. Flamion, Newsletter 5 FeBelGen, Décembre 2010**

**Une littérature extensive atteste des qualités des médicaments biosimilaires et de l'intérêt d'en utiliser le potentiel. En voici quelques références :**

1. « **Biosimilar, when terminology matters** », dans “nature biotechnology”, volume 29 number 8 august 2011. De larges extraits sont utilisés dans le texte ci-dessus.
2. « **Biosimilars – clinically and financially effective** », by Fritz Sorgel, Institute for Biomedical and Pharmaceutical Research (IBMP), Nuremberg-Heroldsberg, Germany - preprinted from Hospital HHealthcare Europe 2011, Campden publishing, 2011: « Research reveals that biosimilar drugs made in Europe are matching the efficacy or their original reference products, are passing stringent regulatory tests and have lower costs ...»
3. « **Clinical comparability and European biosimilar regulations** », Huub Schellekens & Hellen Moors, Departmentt of Pharmaceutical Sciences and Innovation Studies, Utrecht University, The Netherlands : « Clinical trials required by European regulators to compare biosimilar products with corresponding biologic brands are surplus to requirements and may even be a barrier for the development of biosimilars of more complicated biologics... »
4. « **Médicaments biosimilaires : les défis à relever... Biosimilaires : le cadre réglementaire offre toutes les garanties nécessaire** », Professeur B. Flamion, Président du Scientific Advice Working party de l'Agence européenne du Médicament et Président de la Commission de Remboursement des médicaments de l'INAMI, dans la Newsletter FeBelGen, numéro 5, décembre 2010 : « ... En acceptant la notion de biosimilaires, on a voulu garder les standards élevés de qualité qui sont appliqués à tous les nouveaux médicaments ... »