

Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master Ingénierie de la Santé

CARTIAUX Héloïse

SPECIFICITES ET IMPACTS DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR UN MEDICAMENT BIOSIMILAIRE EN FRANCE

Sous la Direction de **Madame Julie SOPENA FOUSSAT**

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Année universitaire 2016-2017
Master 2 Ingénierie de la Santé
Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique



Composition du jury :

Président de Jury : **Professeur Alain DUROCHER**
1^{er} Vice-Président – Vice-président du Conseil d'Administration – Université de Lille 2

Directeur de Mémoire : **Madame Julie SOPENA FOUSSAT**
Regional Clinical Trial Manager - AMGEN

Troisième Membre de Jury : **Monsieur Alexandre WALLARD**
Senior Director Business Development – SynteractHCR

Date de soutenance : Lundi 09 Octobre 2017

Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

REMERCIEMENTS

Hans Christian Andersen a écrit : « La reconnaissance est la mémoire du cœur ». C'est par ces quelques lignes que j'aimerais témoigner de mon éternelle reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



En premier lieu, je tenais à remercier Julie SOPENA FOUSSAT, Directrice de mémoire et maître d'alternance, pour ses précieux conseils, sa disponibilité tout le long de cette année, ses encouragements, son enthousiasme et ses sourires communicatifs, ainsi que pour tout ce qu'elle m'a appris.

Je remercie également et sincèrement Céline CANDE, Alice MOREL et Janna BEDDOU pour leur aide précieuse et le temps qu'elles m'ont accordée pour ce mémoire. Merci d'avoir enrichi ma culture biosimilaire !

Un immense merci à Michael DEAU, merci à toute l'équipe des Opérations Cliniques d'Amgen France. J'ai passé à vos côtés une année inoubliable et travaillé sur des projets aussi enrichissants professionnellement que personnellement. Merci pour la bienveillance, la confiance et la reconnaissance que vous véhiculez dans chacun de vos gestes. Grâce à vous je ressors de cette aventure grandie, souriante et plus déterminée que jamais !

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenue et été là pour moi depuis le début.

Merci à Robin pour son soutien inconditionnel et sa patience sans faille.

Merci à tous mes proches pour leurs encouragements et leur motivation durant toute la rédaction de ce mémoire.



ABRÉVIATIONS

ACs: Anticorps

ADAs: Anti-drug Antibodies

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CPP : Comité de Protection des Personnes

CHMP: Committee for Medicinal Product for Human Use

DCI: Dénomination Commune Internationale

EIG : Evènement Indésirable Grave

EMA : European Medical Agency; Agence Européenne du Médicament

EPAR: European Public Assessment Report

FDA: Food and Drug Administration

GCP: Good Clinical Practices

G-CSF: Growth Colony Stimulating Factor

HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor – 2

ICH: International Conference of Harmonization

Ig: Immunoglobulines

mAbs: Anticorps monoclonaux

PD: Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAE: Serious Adverse Event

SC: Sous-Cutanée

TNF: Tumor Necrosis Factor

GLOSSAIRE

Bioéquivalence : équivalence thérapeutique démontrée entre la biodisponibilité d'un médicament générique ou biosimilaire et le médicament de référence. (1)

Centre investigateur : établissement médical où se déroulent les activités d'études cliniques. (2)

Essai clinique : selon l'ANSM, recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. (3)

Glycosylation : modification de la protéine, ayant eu lieu après la traduction, consistant à y ajouter des sucres (glycanes). (4)

Immunogénicité : Fraction de patients ou d'individus traités développant des anticorps contre les anticorps thérapeutiques. (5)

Investigateur : Selon l'ANSM, il s'agit de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Pour des essais cliniques de médicaments, l'investigateur est un médecin qui doit justifier d'une expérience appropriée. (6)

Promoteur : Selon l'ANSM, le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. (6)

Pharmacocinétique : Etude du devenir d'un médicament dans l'organisme et de l'influence de l'organisme sur le médicament. (7)

Pharmacodynamie : étude des effets biochimiques et physiologiques du médicament dans l'organisme et de son mode d'action. (8)

Pharmacovigilance : Surveillance des médicaments et prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. (9)

Screening : Evaluation de la possibilité ou non pour un patient de participer à une étude clinique. (2)

SOMMAIRE

Introduction	6
Première partie : Généralités sur les médicaments biosimilaires.....	7
Deuxième partie : La mise en place d'essais cliniques, partie essentielle et nécessaire pour le lancement d'un Médicament biosimilaire sur le marché.....	22
Troisième partie : Analyse des essais cliniques portant sur un Anticorps Monoclonal Biosimilaire- Exemple d'AMGEVITA ®, médicament biosimilaire d'HUMIRA ®.....	27
Conclusion	62
Bibliographie	63
Table des figures et illustrations	72
Table des annexes	73

INTRODUCTION

Au début des années 1980, sont apparus les médicaments biologiques issus de l'homme ou du vivant, comme l'insuline humaine. (10)

Ces médicaments ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies graves notamment chroniques comme le diabète ou les cancers. Les biomédicaments sont devenus incontournables dans le traitement de nombreuses pathologies. (11)

Lorsqu'un médicament perd son brevet de protection, il peut être copié ou reproduit. Lorsqu'il s'agit de médicaments biologiques issus du vivant ou « biomédicaments », les copies sont appelées médicaments biosimilaires. (12)

Les médicaments biosimilaires ne sont pas identiques au médicament biologique de référence, mais demeurent très proches structurellement.

Il existe à ce jour une vingtaine de thérapies ciblées autorisées en France dont les brevets ont expiré ou expireront entre 2014 et 2022. (12)

Les biosimilaires représentent donc un réel enjeu tant pour les laboratoires pharmaceutiques, les médecins que les patients. C'est en effet une véritable alternative à moindre coût et un investissement très prometteur pour les laboratoires pharmaceutiques.

Cependant, contrairement aux médicaments génériques, la réglementation européenne applicable en France impose aux médicaments biosimilaires de fournir des données cliniques pertinentes en termes de qualité, sécurité, efficacité et immunogénicité. Un médicament biosimilaire nécessite donc de réaliser des essais cliniques afin de pouvoir être mis sur le marché. (13)

Dans ce contexte, nous pouvons finalement nous demander : **quelles sont les spécificités et impacts d'un essai clinique sur un médicament biosimilaire en France ? Comment optimiser ces essais cliniques ?**

Dans ce mémoire seront d'abord décrites les généralités sur les biosimilaires en France, puis une étude de la recherche clinique sur les médicaments biologiques, biosimilaires et génériques sera exposée. Enfin, une analyse du développement clinique d'un médicament biosimilaire, des stratégies de mises en œuvre aux résultats obtenus sera détaillée. Une discussion sera enfin ouverte proposant des recommandations aux promoteurs d'essais cliniques pour une meilleure optimisation de leurs études sur les médicaments biosimilaires.

1) Définitions

Avant de pouvoir nous lancer dans le vif du sujet, il semble pertinent de bien comprendre ce qu'est un médicament biosimilaire et ses spécificités. Voici donc dans un premier temps quelques généralités.

a. Médicament

Tout d'abord, selon l'article L.5111-1 du code de la Santé Publique, un médicament est défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »¹ (14)

Cette définition étant commune à tous les pays de l'Union Européenne, il est important de la comprendre, notamment dans le cas de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

b. Médicament biologique ou biomédicament

Ensuite, selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique, un médicament biologique concerne « *tout médicament 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.* »² (13)

Il existe plusieurs types de médicament biologiques, dont voici les principaux :

Les hormones, notamment l'insuline ou l'hormone de croissance. Elles sont utilisées comme traitement de substitution pour palier au déficit de ces éléments dans le corps humain. (15)

¹ **Ministère des Solidarités et de la Santé**, *Qu'est-ce qu'un médicament ?* [En Ligne] 27 septembre 2016. [Citation 28 aout 2017] <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> (14)

² **JURITRAVAIL**, *Article L5121-1 du Code de la santé publique*. [En Ligne] 1^{er} juillet 2017. [Citation 6 septembre 2017] <http://www.juritravail.com/codes/code-sante-publique/article/L5121-1.html> (13)

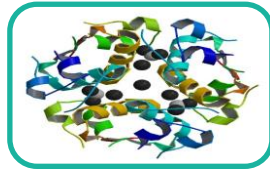


Figure 1 : Structure 3D de l'Insuline humaine (16)

Les enzymes, utilisées comme traitement de substitution, comme dans les maladies de Fabry (déficit génétique en alpha-galactosidase A, enzyme lysosomale). (17)

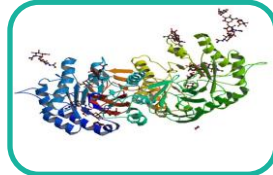


Figure 2: Structure 3D de l'Alpha-galactosidase (18)

Les facteurs de coagulation, indiqués chez les patients souffrant d'hémophilie, en remplacement des facteurs VIII et IX recombinants. (19)

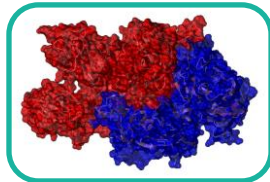


Figure 3: Schématisation 3D du facteur VIII de coagulation (20)

Les cytokines comme les interférons et les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), ces derniers stimulent la production de globules blancs par la moelle osseuse. (21)

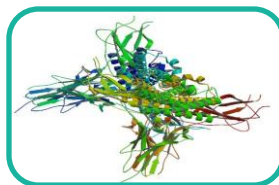


Figure 4: Structure 3D du Filgrastim, analogue du Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (22)

Les anticorps monoclonaux

Un anticorps monoclonal est un lot d'anticorps produit au laboratoire par une lignée de cellules descendant d'une seule cellule initiale. Chaque molécule de ce lot est identique aux autres et reconnaît donc le même antigène. (23)

Ils peuvent être utilisés comme traitement dans les maladies auto-immunes (blocage du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha, blocage de certains lymphocytes) ou dans les cancers (blocage du récepteur HER-2 dans les cellules de cancers du sein). (11)

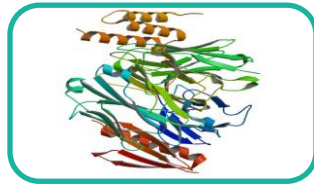


Figure 5: Structure 3D du trastuzumab, anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein (24)

Les anticoagulants comme les héparines, utilisées telles quelles ou modifiées. (11)

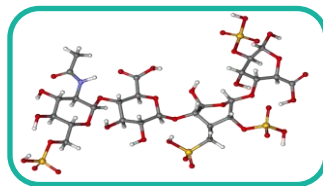


Figure 6: Structure 3D de l'Héparine (25)

Tous ces biomédicaments sont de taille et masse moléculaire très supérieures à celles des médicaments fabriqués chimiquement comme l'aspirine. (cf. schéma ci-dessous). Ces structures biologiques complexes ne peuvent être reproduites qu'avec des moyens techniques sophistiqués. Ces processus sont en général longs et coûteux. (26)

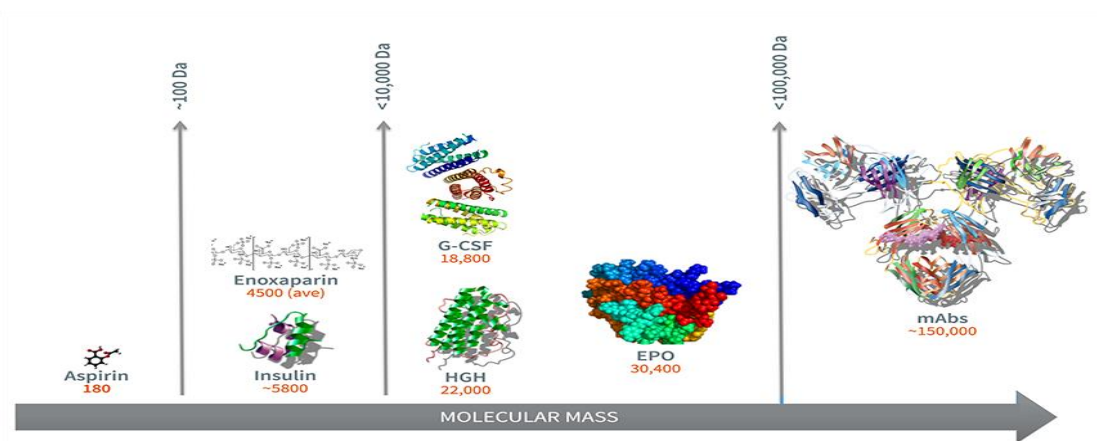


Figure 7: Comparaison des masses moléculaires entre médicaments synthétisés chimiquement et biomédicaments (27)

Les biomédicaments ont pour obligation d'être administrés par voie injectable, c'est-à-dire par le biais de perfusions, par voie sous-cutanée ou encore par voie intramusculaire. Leur efficacité est inexistante si la voie d'administration se fait par voie orale car ils sont rapidement détruits par le foie. (11)

c. Médicament biologique similaire dit « biosimilaire »

selon l'Article L.5121-1 du Code de Santé Publique, un médicament biosimilaire désigne « *tout 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 remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire.* »³ (13)

d. Médicament bio-identique

Un médicament bio-identique concerne un médicament biologique commercialisé sous plusieurs noms. Il peut appartenir à une ou plusieurs firmes. (12)

e. Médicament générique

Un médicament générique est fabriqué avec une molécule d'un médicament autorisé et commercialisé, dont le brevet ayant expiré. (12)

Pour être autorisé, un médicament générique doit prouver qu'il a :

- La même composition en principe actif que le médicament autorisé
- La même forme galénique que le médicament autorisé
- La même efficacité thérapeutique (biodisponibilité) (12)

2) La fabrication d'un médicament biosimilaire

a. Les étapes de fabrication

La fabrication d'un médicament biosimilaire comprend plusieurs étapes.

Tout d'abord, les biosimilaires sont fabriqués à partir d'organismes vivants dont les cellules ont été modifiées génétiquement (modification des cellules hôtes : bactéries, levures, cellules mammifères) afin de produire des protéines recombinantes. (28)

³ JURITRAVAIL, *Article L5121-1 du Code de la santé publique*. [En Ligne] 1^{er} juillet 2017. [Citation 6 septembre 2017] <http://www.juritravail.com/codes/code-sante-publique/article/L5121-1.html> (13)

Ces cellules modifiées génétiquement sont ensuite mises en culture. Sous conditions contrôlées, on observe une croissance cellulaire. (28)

Puis, elles sont isolées grâce à un processus d'extraction et de purification de la molécule biologique (principe actif). (28)

Enfin, le nouveau médicament biosimilaire est conditionné sous sa forme définitive afin d'acquérir une stabilité optimale. Les conditionnements sont divers, les plus connus sont les flacons, seringues et cartouches. (28)

Le schéma ci-dessous récapitule l'ensemble des étapes listées ci-dessus.

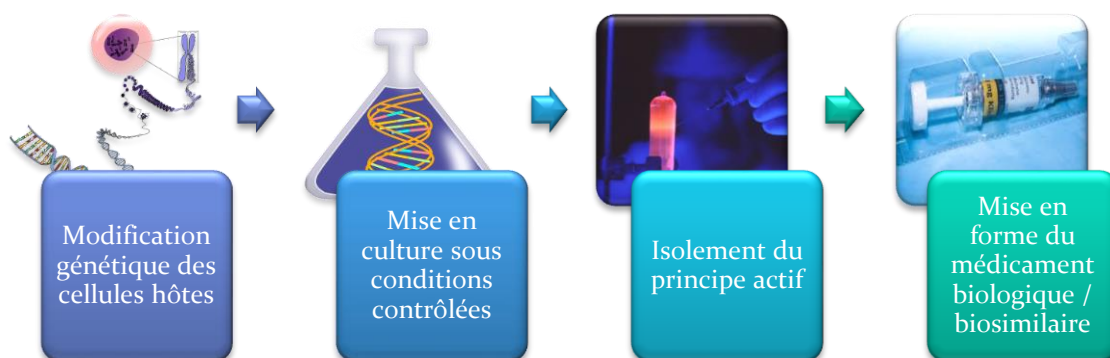


Figure 8: Les étapes de fabrication d'un médicament biologique et d'un médicament biosimilaire (28)

b. Quelles sont les différences entre un médicament biologique de référence et son médicament biosimilaire ?

Les médicaments biologiques proviennent d'organismes vivants et sont naturellement variables. En conséquence, la structure de la substance active du médicament biologique peut varier. Un médicament biosimilaire possède la même substance active que son biomédicament de référence, mais leur structure est différente. (29)

Par exemple, sur le schéma ci-après, le même médicament biologique est représenté. Il présente des variations mineures colorées en jaune. Ces variations concernent des glycosylations (sucres ajoutés à la protéine représentés par les triangles bleus). Nous pouvons remarquer que la séquence des acides aminés, représentée par les cercles noirs, reste la même malgré les différentes glycosylations. Si l'efficacité et la sécurité clinique restent les mêmes entre les trois protéines, les protéines du centre et de droite peuvent être des médicaments biosimilaires de la protéine de gauche. (29)

Ainsi, comme un médicament biosimilaire ne sera jamais identique au biomédicament de référence, la protéine synthétisée doit avoir un nom scientifique ou Dénomination Commune Internationale (DCI) différent de celui du princeps. En général, la nouvelle DCI ressemble fortement au princeps. Par exemple, le biosimilaire de l'Epoetin alfa (Eprex®) a pour DCI : Epoetin zeta et pour nom commercial Retacrit®. (30)

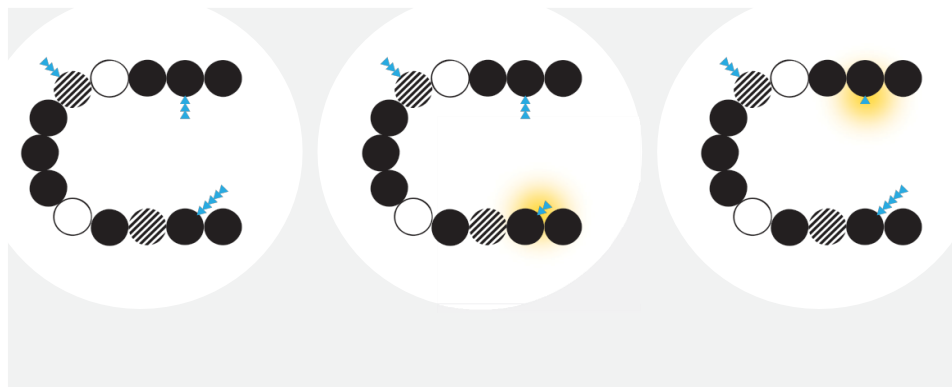


Figure 9: Variabilité structurale entre une protéine et ses protéines biosimilaires (29)

3) Le développement d'un médicament biosimilaire

a. Comprendre le médicament biologique de référence

Le développement d'un nouveau médicament biosimilaire repose sur la compréhension de son médicament biologique de référence.

La première étape consiste à synthétiser le médicament biosimilaire. Pour cela plusieurs méthodes existent en fonction de la classe thérapeutique. (26) Par exemple, pour un anticorps monoclonal, des clones sont synthétisés dans lesquels une séquence d'ADN est insérée.

L'étape suivante est une étape de sélection : l'objectif est d'identifier la molécule la plus similaire au biomédicament de référence.

Ensuite, dès que le biosimilaire a été choisi, il est reproduit plusieurs fois de façon à augmenter sa similarité avec le médicament biologique de référence. (11)

Enfin, une fois la synthèse et production du biosimilaire terminées (31), des études sont mises en place pour prouver sa biosimilarité.

Les étapes exposées sont retrouvées dans le schéma ci-dessous :



Figure 10: Principales étapes du développement d'un médicament biosimilaire

b. Comment prouver la biosimilarité ?

L'évaluation de la biosimilarité entre un médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence s'effectue en plusieurs étapes. Ces étapes sont définies dans les lignes directrices scientifiques spécifiques aux médicaments biosimilaires du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de l'Agence Médicale Européenne (EMA). (32)

Une fois le médicament biosimilaire produit, le développement consiste à :

- Définir clairement les caractéristiques moléculaires et les qualités propres au profil recherché du médicament biosimilaire.
- Evaluer la comparabilité avec le médicament biologique de référence (32)

L'évaluation de comparabilité avec le médicament biologique de référence s'effectue à plusieurs niveaux.

Une comparabilité qualitative est tout d'abord demandée afin d'évaluer les propriétés physico-chimiques similaires du médicament biosimilaire comparativement au médicament biologique de référence.

Ensuite, une comparabilité non-clinique est requise. Elle permet grâce à des tests précliniques réalisés sur l'animal, de prouver, à ce niveau, la similarité en terme d'efficacité et de sécurité entre le médicament biosimilaire et celui de référence.

Enfin, une comparabilité clinique est exigée. En réalisant des essais cliniques chez l'homme, elle démontre la similarité d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Ces différentes comparabilités sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Type	Etudes réalisées	Objectif
<i>Comparabilité qualité</i>	Etudes physico-chimiques et biologiques	Prouver la similarité de structure moléculaire et fonctionnalité
<i>Comparabilité non-clinique</i>	Etudes précliniques, tests in vitro, études PK-PD	Prouver la similarité de sécurité et d'efficacité sur l'animal
<i>Comparabilité clinique</i>	Etudes cliniques	Prouver la similarité d'efficacité, sécurité et immunogénicité sur l'homme

Figure 11: Les différents types de comparabilités demandées dans le développement d'un médicament biosimilaire

4) Etat des lieux des biosimilaires en France

Le tableau ci-après reprend les principales thérapies ciblées en France ainsi que les biosimilaires associés. En regardant la dernière colonne relative à la date d'autorisation du biosimilaire, nous pouvons constater que depuis 2006, 21 biosimilaires ont été autorisés en France. (12) De même, pour la plupart des médicaments de référence, plusieurs médicaments biosimilaires sont associés.

Cela nous rend compte d'une part que les biosimilaires représentent un réel intérêt pour les laboratoires, et d'une autre part que la concurrence entre les laboratoires existe d'avantage dans ce domaine.

Autoriser une vingtaine de médicaments biosimilaires en une dizaine d'années représente également pour les autorités compétentes un travail considérable d'adaptation aux réglementations, tout en ayant la prise en charge du patient au centre de leurs intérêts.

Type	Médicament de Référence	Médicament Biosimilaire	Substance Active	Laboratoire	Date d'autorisation
Hormone de croissance	Eprex	Omnitrope	somatropine	Sandoz	12/04/2006
Agent stimulant de l'érythropoïèse (EPO)		Binocrit	Epoetin alfa	Sandoz	28/08/2007
		Epoetin Alfa Hexal		Hexal	28/08/2007
		Abeseamed		Medice Arzneimittel Putter	28/08/2007
		Retacrit		Hospira UK Limited	18/12/2007
		Silapo		Stada Arzneimittel	18/12/2007
Hormone de croissance	Neupogen	Biograstim	Filgrastim	AbZ-Pharma	15/09/2008
		Tevagrastim		Teva	15/09/2008
		Ratiograstim		Ratiopharm	15/09/2008
		Filgrastim Hexal		Hexal	06/02/2009
		Zarzio		Sandoz	06/02/2009
		Nivestim		Hospira UK Limited	08/06/2010
		Grastofil		Apotex Europe	18/10/2013
		Accofil		Accord Healthcare	18/09/2014
Anticorps monoclonal thérapeutique	Remicade	Remsima	Infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
		Inflectra		Hospira UK Limited	10/09/2013
		Flixabi		Samsung Bioepis UK Limited	01/04/2016
Gonadotrophine	GONAL-f	Ovaleap	Follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
		Bemfola		Finox Biotech AG	27/03/2014
Insuline	Lantus	Abasaglar	Insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
Inhibiteur du TNF	Enbrel	Benepali	Etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	19/11/2015

Figure 12: Principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France, selon le rapport de l'ANSM du 3 mai 2016 (12)

De même, dans le tableau ci-dessous résumant les principales thérapies ciblées commercialisées en France, dont les brevets sont tombés ou tomberont entre 2013 et 2022, nous pouvons constater qu'elles sont, pour la plupart des anticorps monoclonaux. (12) Ces structures très complexes seront donc les cibles des principaux médicaments biosimilaires de demain. Sept d'entre eux ont perdu leur brevet depuis 2013 et sont la cible de demandes d'AMM pour leurs biosimilaires (notamment l'Infliximab). (12) Pour les neuf autres, dont les brevets tomberont entre 2017 et 2022, les laboratoires pharmaceutiques sont en cours de développement de biosimilaires. (12)

<i>Nom Commercial</i>	<i>Substance Active</i>	<i>Aire Thérapeutique</i>	<i>Date d'expiration des brevets</i>
Avastin	Bevacizumab	Oncologie/Hématologie	2022
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	Oncologie/Hématologie	2021
Enbrel	Etanercept	Rhumatologie/Dermatologie	2015
Erbitux	Cetuximab	Oncologie/Hématologie	2014
Herceptin	Trastuzumab	Oncologie/Hématologie	2014
Humira	Adalimumab	Rhumatologie/ Gastroentérologie/ Dermatologie	2018
Lucentis	Ranibizumab	Oncologie	2022
Mabthera	Rituximab	Oncologie/ Hématologie Rhumatologie	2013
Remicade	Infliximab	Rhumatologie/ Gastroentérologie / Dermatologie	2015
RoActemra	Tocilizumab	Rhumatologie	2017
Simponi	Golimumab	Rhumatologie	2024
Synagis	Palivizumab	Infectiologie	2015
Tysabri	Natalizumab	Neurologie	2015
Vectibix	Panitumumab	Onologie/ Hématologie	2018
Xolair	Omalizumab	Pneumologie	2017
Yervoy	Ipilimumab	Oncologie/ Hématologie	2021

Figure 13: Médicaments biologiques dont les brevets sont tombés ou tomberont entre 2013 et 2022, d'après le rapport de l'ANSM du 3 mai 2016 (12)

5) Aspects réglementaires

a. Réglementation Européenne sur les médicaments biosimilaires

L'EMA a mis en place une liste conséquente de **15 directives** sur les médicaments biosimilaires. (cf. Annexe I) (33)

Ces directives se composent de la façon suivante :

- 3 directives générales sur la gestion des produits biosimilaires, les problématiques pré-cliniques, cliniques et de qualité
- 8 directives spécifiques par type de biomédicament précisant pour chaque classe thérapeutique les spécificités précliniques et cliniques exigées
- 4 Autres directives pertinentes pour les biosimilaires mettant l'accent sur les problématiques de comparabilité précliniques et clinique et sur l'immunogénicité. (33)

L'objectif de ces exigences réglementaires et d'aider les laboratoires pharmaceutiques ou tout promoteur d'étude sur des médicaments biosimilaires dans leurs démarches précliniques et cliniques de façon à uniformiser les pratiques.

b. Réglementation Française sur les médicaments biosimilaires

La réglementation française en matière de médicaments biosimilaires s'adapte à celle exigée par l'EMA.

Toutefois, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a rédigé un rapport portant sur l'état des lieux sur les biosimilaires en France, le 3 mai 2016. (12) L'ANSM y exprime une recommandation pour les éventuels prescripteurs de médicaments biosimilaires. En effet, dorénavant, le prescripteur est libre de choisir entre deux traitements à administrer au patient (le biomédicament ou son biosimilaire par exemple). Il est aussi déconseillé par l'ANSM de modifier la prescription initiale mais cela reste non-exclu. (12)

Par cette nouvelle recommandation, l'ANSM valorise la prescription d'un médicament biosimilaire, dans l'intérêt thérapeutique du patient.

c. Réalisation de Plan de développement : gestion des risques et pharmacovigilance

Le laboratoire pharmaceutique ou tout promoteur d'essais cliniques sur un médicament biosimilaire a aussi quelques obligations à mettre en place.

Par exemple, avant le développement clinique de son médicament biosimilaire, tout promoteur d'études doit réaliser :

- Un plan de gestion des risques (PGR) dans lequel il est primordial pour le promoteur de présenter l'immunogénicité et de discuter des données complémentaires de celle-ci (34)
- Un plan de pharmacovigilance (PPV) décrivant les lignes directrices à prendre en compte après l'AMM comme : (34)
 - Des études PASS (Post Authorization Safety Study) ciblées sur le management du risque de sécurité (son identification, caractérisation et quantification) du médicament biosimilaire
 - Des études PAES (Post Authorization Efficacy Study) basées sur les aspects d'efficacité post-AMM.

Ces deux documents doivent être présentés obligatoirement afin de recevoir une autorisation de réalisation d'essai clinique, comme le précise la Directive E2E de l'ICH. (35)

d. Soumission du dossier clinique

Dans le cas des médicaments biosimilaires, comme pour les médicaments biologiques, les soumissions du dossier clinique pour autorisation de mise en place d'essais se réalisent à l'échelle locale de chaque pays impliqué dans l'essai clinique.

Le dossier clinique soumis aux autorités compétentes pour avis est similaire à celui envoyé pour tout médicament. Pour la France, il est envoyé à l'ANSM (en charge de l'évaluation du médicament) et au Comité de Protection des Personnes (CPP) (évaluant l'éthique et la protection des personnes).

Les pièces à fournir à l'ANSM sont décrites dans l'Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, mis en place par l'ANSM. (36) Principalement, pour un médicament biosimilaire, le promoteur d'études cliniques doit soumettre les documents suivants : courrier et formulaire de demande d'autorisation, protocole et résumé de l'étude, brochure investigateur, résumé des caractéristiques du produit, dossier sur le médicament biosimilaire, copie de l'avis du CPP, résumé de l'avis scientifique (si demande effectuée), ou encore contenu de l'étiquetage du biosimilaire. (36)

Selon l'Article 3 de l'Arrêté du 2 décembre 2016, relatif au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, les principales pièces à soumettre au CPP sont les suivantes : **(37)**

- Un dossier administratif comprenant le courrier de demande, le formulaire de demande d'avis ;
- Un dossier sur la recherche contenant le protocole, le résumé, la brochure investigateur, le formulaire de recueil du consentement, la décision de l'ANSM (si disponible).

e. Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique auprès de l'ANSM

Afin d'aider au mieux les promoteurs d'essais cliniques portant sur les biosimilaires, il est possible de demander à l'ANSM un avis scientifique ou une aide méthodologique. (38) Cette demande est possible dans deux cas :

- Pendant le développement d'un médicament
- Après avoir obtenu l'AMM

Le promoteur soumet plusieurs documents (cf. Annexe II) et plusieurs propositions de dates de réunion à l'ANSM. Celle-ci est libre d'accepter ou refuser la réunion.

Cette demande est vivement conseillée d'une part pour le promoteur pour l'aider dans la gestion de son essai et pour l'ANSM afin que cette dernière se familiarise avec celui-ci. La réunion a lieu en général dans les deux mois après la demande. (38) Il est donc conseillé de s'y prendre tôt.

L'avis scientifique rendu par l'ANSM est consultatif mais très recommandé. (38)

f. Etablissement d'un dossier AMM

Les médicaments biosimilaires étant jusqu'alors des protéines recombinantes, il est obligatoire, afin d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché de présenter un dossier au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA), selon le Règlement CE n°726/2004 du 31/03/2004. (39) (12)

Ce dossier évalué permet d'obtenir une AMM européenne, conduisant à un accès du médicament biosimilaire dans les 28 états membres européens. (12)

Plus précisément, le dossier de demande d'AMM doit contenir :

- Des données garantissant la qualité pharmaceutique du médicament biosimilaire (12)
- Des données comparatives de sécurité et de toxicologie (études in vitro et in vivo) afin d'évaluer les possibles différences pharmacologiques pouvant impacter l'efficacité du médicament biosimilaire. (12)
- Des données pertinentes sur l'évaluation clinique, l'efficacité et la tolérance du médicament biosimilaire de façon à prouver l'équivalence thérapeutique entre le médicament de référence et le médicament similaire. (12)

g. Pharmacovigilance

Une fois sur le marché, tous les médicaments ont obligation d'être surveillés. Les effets indésirables sont signalés par les laboratoires et les patients. Ce suivi est d'autant plus important dans les médicaments biosimilaires compte tenu de l'immunogénicité (apparition d'anticorps) chez certains médicaments biologiques. (12)

h. Mise en place de groupes de travail

- ***Groupe de travail médicaments biosimilaires (BMWP)***

Le groupe de travail médicaments biosimilaires (BMWP) étudie les dossiers de médicaments biosimilaires autorisés et en cours d'évaluation afin de mettre en place des recommandations au CHMP. (12) Ces recommandations ont pour but de créer des publications pour aider les demandeurs et/ou titulaires d'AMM ainsi que les autorités de santé compétentes européennes. (12) Cette base de données en termes d'efficacité, sécurité et qualité d'un médicament est un précieux outil d'évaluation, contrôle et autorisation des médicaments dans l'Union Européenne. (12)

- ***Groupe de travail européen avis scientifiques***

Dans le cas où un laboratoire demandeur d'AMM aurait des questions au moment du développement du médicament biosimilaires ou avant la soumission de celui-ci, il peut faire appel au groupe de travail avis scientifiques européen (SAWP). (12) Ce dernier pourra le conseiller en lui fournissant des recommandations, moyennant données et connaissances scientifiques pertinentes. (12)

Ce groupe de travail traite les demandes d'avis scientifiques, comme énoncé précédemment.

6) Le marché des biosimilaires

Le marché des biosimilaires est très dépendant d'une molécule commercialisée à une autre.

Par exemple en France, les biosimilaires du filgrastim (Neupogen ®) représentent plus de 60% des marchés villes et hôpitaux alors qu'ils ne concernent que 20% (marché ville) et 5% (marché hôpital) pour l'érythropoïétine (Eprex ®). (40)

Cette tendance est retrouvée également en Europe. Depuis plus de 10 ans environ après le lancement du premier biosimilaire en Europe, ils sont majoritaires sur certains marchés (filgrastim) et minoritaires sur d'autres (somatrapine). (40)

Cette différence entre molécules peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- La concurrence, qui est plus forte là où l'offre est importante.
- L'opinion des prescripteurs qui peut différer en fonction du type de traitement. Par exemple les hormones de croissances qui représentent l'essence même de la maladie sont très discutées quant à leur prescription. Alors que les facteurs de croissances représentant des traitements d'appoints observent moins de réticences. (40)

D'ici 2020, le chiffre d'affaire mondial des biosimilaires serait compris entre 11 et 25 milliards de dollars, ce qui représenterait entre 4 et 11% du marché des médicaments biologiques. (40) Tout cela pourrait entraîner une réduction des dépenses pharmaceutiques de 15 à 30 milliards de dollars par an. (40)

En France, les deux leaders des marchés de ville (Lucentis ®) et hospitalier (Avastin ®) seraient touchés. Ils représentent environ un chiffre d'affaires de 3 milliards d'euros. Une étude précise que si l'on se base sur le chiffre d'affaires de 2012 réalisé par les 10 molécules vedettes, entre 500 millions et 1 milliard d'euros pourraient être économisés par an en France. (40)

DEUXIEME PARTIE : LA MISE EN PLACE D'ESSAIS CLINIQUES, PARTIE ESSENTIELLE ET NECESSAIRE POUR LE LANCEMENT D'UN MEDICAMENT BIOSIMILAIRE SUR LE MARCHE

1) Pour un médicament biologique

a. Phases cliniques

Pour bien comprendre les spécificités d'un essai clinique sur un médicament biosimilaire, il est nécessaire et pertinent de d'abord connaître les différentes étapes cliniques menant à la commercialisation d'un médicament biologique de référence.

Comme pour tout nouveau médicament demandant une autorisation de mise sur le marché, le médicament biologique est soumis à 4 phases cliniques, décrites dans le schéma ci-dessous.

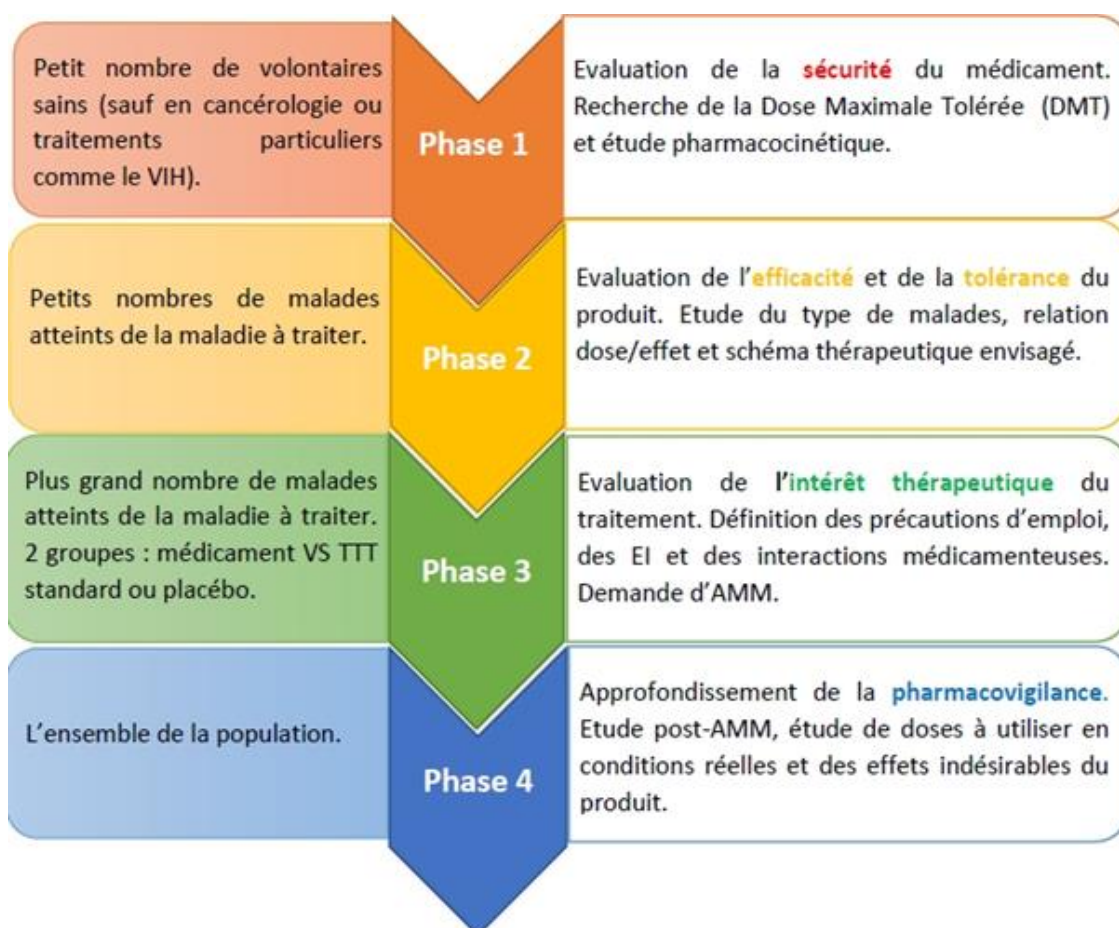


Figure 14: Les quatre phases de la recherche clinique, Héroïse CARTIAUX, 2015

b. Règlementation

Les médicaments biologiques ont la même réglementation que les médicaments synthétisés chimiquement, à savoir :

- *Code de Nuremberg*

Créé en 1947 suite au procès de Nuremberg, le Code de Nuremberg justifie notamment de l'obligation d'un consentement éclairé et volontaire du patient pour toute recherche sur le sujet humain. **(41)**

- *Déclaration d'Helsinki*

Proclamée en 1964, la déclaration d'Helsinki énonce les principes éthiques s'appliquant à la recherche médicale impliquant des sujets humains, notamment les devoirs des médecins au regard des patients inclus. **(42)**

- *Loi Huriet-Sérusclat*

Editée en décembre 1988, la loi Huriet-Sérusclat est relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. **(43)**

- *Loi de Santé Publique*

Grâce à la loi de Santé Publique promulguée le 9 août 2004, l'Etat est responsable en matière de santé publique devant la loi. Ce texte a pour objectif de réduire la mortalité et morbidités, ainsi que les disparités régionales. 5 plans nationaux, dont le plan cancer, renouvelés tous les 5 ans découlent de cette loi. **(44)**

- *Loi Jardé = loi en vigueur*

Publiée au journal officiel en mars 2012, promulguée en octobre 2016, l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé a été mise en vigueur modifiant les terminologies suivantes : **(45)**

- Les recherches « biomédicales » et de « soins courants » sont désormais appelées « recherches impliquant la personne humaine. » **(45)**
- Les recherches « MR-001 » concernent les recherches interventionnelles ayant une intervention sur la personne autre que sa prise en charge habituelle. Ce sont les anciennes études interventionnelles biomédicales, les études sur les dispositifs médicaux ou produits cosmétiques. **(45)**

- Les recherches « MR-002 » sont applicables aux recherches interventionnelles ne portant pas de médicament et comportant des risques et/ou contraintes minimales. (45)
- Les recherches « MR-003 » correspondent aux recherches non-interventionnelles ou observationnelles dont les actes et les produits utilisés appartiennent à la pratique courante. (45)

De plus, pour chaque nouvelle étude soumise pour avis, le Comité de Protection des personnes est tiré au sort. Aussi, les recherches « MR-002 » et « MR-003 » ne doivent plus être soumises à l'ANSM. (45)

2) Pour un médicament biosimilaire

a. Phases cliniques

Selon la Directive 2004/27/CE : les résultats des essais précliniques et cliniques doivent être fournis. (46) Cela implique donc la mise en place d'essais cliniques pour ce type de médicament.

En effet, une phase 1, une phase 2 et/ou une phase 3 sont requises avant la demande d'AMM d'un biosimilaire. Les phases 1 et 3 sont obligatoires pour recevoir l'accord de l'EMA. Les études cliniques pour un médicament biosimilaire sont répertoriées selon le schéma suivant :

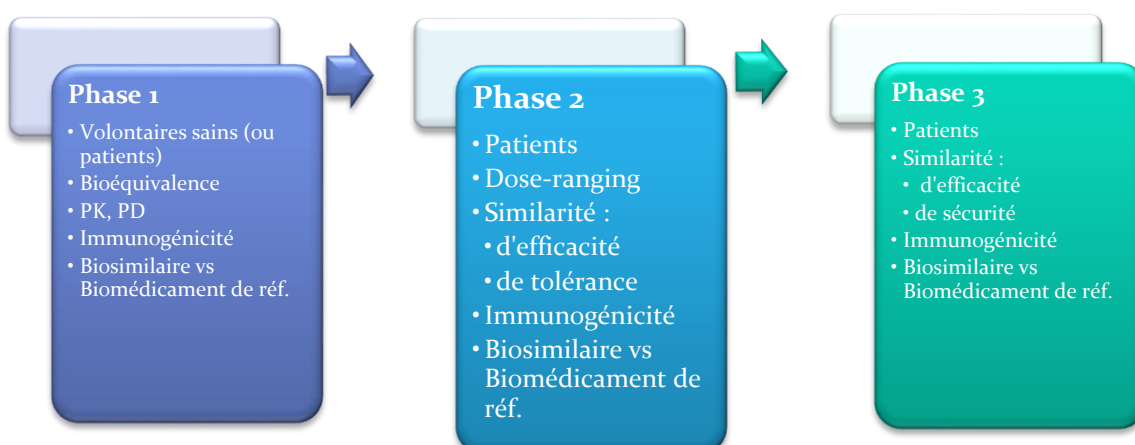


Figure 15: Les différentes phases cliniques pour un médicament biosimilaire, Héloïse CARTIAUX, Septembre 2017

- **Phase 1 – bioéquivalence et études PK**

La première étape du développement clinique d'un médicament biosimilaire consiste à réaliser un essai clinique de phase 1. Cette étude recrute des volontaires sains (ou patients, notamment dans le cadre d'études oncologiques ou virologiques) et a pour principal objectif d'évaluer la bioéquivalence entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Pour cela, cet essai met en place des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, évaluant l'action et le devenir dans le corps humain du biosimilaire en comparaison avec ceux du biomédicament de référence.

- **Phase 2 – tolérance et efficacité**

Le développement clinique du médicament biosimilaire se poursuit avec la mise en place d'un essai de phase 2. Cette fois, l'étude recrute des patients. L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité clinique du médicament biosimilaire comparativement à celle du médicament biologique de référence. Les exigences de l'EMA en termes de données cliniques obligatoires à fournir ne sont pas forcément retrouvées dans cet essai, c'est pourquoi l'essai clinique de phase 2 est très souvent shunté par les promoteurs d'essais cliniques sur un médicament biosimilaire.

- **Phase 3 – efficacité, sécurité et immunogénicité**

Enfin, la dernière étape avant la soumission de demande d'AMM consiste à effectuer un essai clinique de phase 3. Cet essai s'effectue sur un grand nombre de patients et a pour principal objectif d'évaluer la similarité d'efficacité, sécurité et immunogénicité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Souvent, les promoteurs d'essais cliniques sur les biosimilaires réalisent des essais cliniques de phase 1 et de phase 3 car ils couvrent l'ensemble des données cliniques exigées par l'EMA pour une demande d'AMM.

b. Autres types d'études cliniques

- **Etudes post marketing**

Pharmacovigilance

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des études post-commercialisation peuvent être mises en place également chez les médicaments biosimilaires (étude PASS et PAES comme expliqué précédemment).

Pour une indication donnée

Certains médicaments biologiques ont plusieurs indications. Cependant, promoteur d'essai clinique sur un médicament biosimilaire peut demander l'AMM dans certaines des indications, mais pas forcément dans toutes !

De ce fait, certains médecins sont assez réticents pour soigner les patients avec un médicament biosimilaire n'ayant pas reçu l'AMM pour une indication donnée. (47)

C'est pourquoi, après commercialisation, des petites études cliniques (sur des moins gros volumes que des phases 3) peuvent être mises en place afin de récolter les données cliniques d'efficacité et sécurité nécessaires pour rassurer les médecins, afin que le médicament biosimilaire soit plus facilement administré au patient. (47)

3) Et pour les génériques ?

Les génériques étant des copies conformes au médicament de référence, les données cliniques exigées sont relativement limitées par rapport aux biosimilaires.

Néanmoins, afin d'obtenir l'AMM, il est obligatoire de fournir

- des données pharmaceutiques couvrant les aspects liés à la qualité des matières premières et de la fabrication

ET

- Des données à partir d'études de biodisponibilités(48)

Ces deux types de données garantissent la bioéquivalence entre le médicament de référence et son générique.

La bioéquivalence correspond au comportement identique dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) du médicament générique par rapport au médicament de référence. (48)

Economiquement, le développement d'un médicament générique étant moindre, cela se répercute sur son prix final, inférieur au princeps. (48)

4) En résumé

Les médicaments biosimilaires ne sont pas des copies exactes du médicament biologique de référence. Ainsi, par rapport aux médicaments génériques dont seules des données de bioéquivalence et pharmacovigilance sont requises, ils doivent en plus, prouver la similarité d'efficacité, sécurité et immunogénicité. Des essais cliniques de phase 1 et 3 sont donc obligatoires. Pour plus de compréhension, voici ci-après les exigences cliniques requises pour chaque catégorie de médicaments.

	Médicament Biologique (de référence)	Médicament Générique	Médicament Biosimilaire
Phase 1	✓	✓	✓
Phase 2	✓	Facultatif	Facultatif
Phase 3	✓	Facultatif	✓
Pharmacovigilance	✓	✓	✓
Bioéquivalence	NA	✓	✓
Qualité	✓	Facultatif	✓
Efficacité	✓	Facultatif	✓
Sécurité	✓	Facultatif	✓
Immunogénicité	✓	NA	✓

Figure 16: Tableau récapitulatif des exigences cliniques pour les médicaments biologiques, les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques.

TROISIEME PARTIE : ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR UN ANTICORPS MONOCLONAL BIOSIMILAIRE- EXEMPLE D'AMGEVITA[®], MEDICAMENT BIOSIMILAIRE D'HUMIRA[®]

1) Présentation du biosimilaire AMGEVITA[®]

a. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal ?

Structure et production

Un anticorps monoclonal est une molécule très complexe et plutôt récente. Le premier biosimilaire d'anticorps monoclonal a été autorisé en France en septembre 2013. (12)

La structure d'un anticorps monoclonal se compose de la façon suivante :

- Quatre chaînes composées de :
 - o Deux chaînes lourdes identiques
 - o Deux chaînes légères associées

- Un fragment Fab composé des chaînes légères et de l'extrémité des chaînes lourdes. Ce fragment reconnaît l'Antigène et permet à l'Anticorps Monoclonal de s'y fixer.
- Un fragment Fc composé de la partie restante des 2 chaînes lourdes ayant un rôle de support des fonctions biologiques et effectrices. (49)

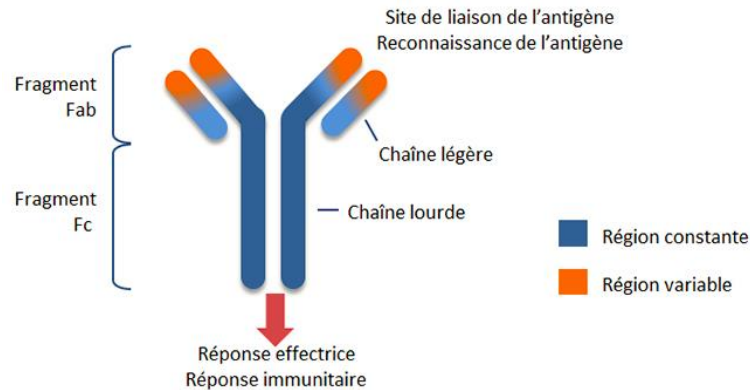


Figure 17: Structure d'un anticorps monoclonal (50)

Les anticorps monoclonaux sont synthétisés en laboratoire grâce à la fusion de deux cellules :

- Un lymphocyte (appelé clone)
- Une cellule oncogénique dont il ne reste que la capacité de multiplication (23)

La technique utilisée pour sa production est celle des hybridomes, méthodes biotechnologiques développées par Kohler et Milstein en 1975. (23) Les anticorps monoclonaux produits reconnaissent un seul épitope et sont donc actifs vis-à-vis d'un seul antigène précis.

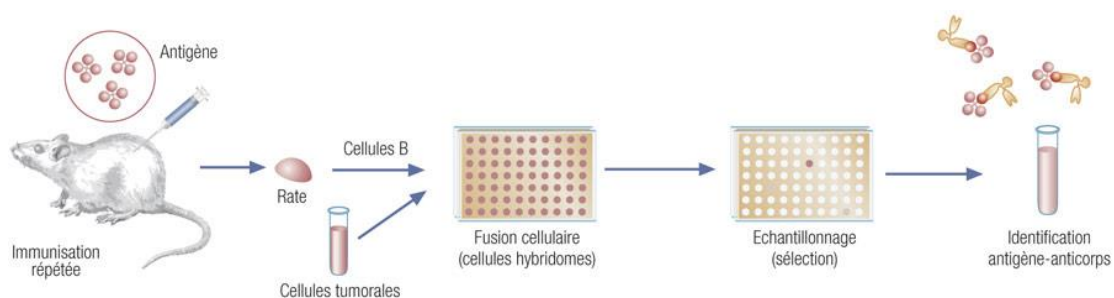


Figure 18: Méthode de production des anticorps monoclonaux via des hybridomes - Kohler et Milstein, 1975 (23)

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont pour suffixe « -mab » pour « Monoclonal Anti Body ».

Ces suffixes varient en fonction de la similitude avec les anticorps humains :

- –omab : pour les anticorps murins (de la souris)
- –Imab : pour les anticorps des primates
- –Ximab : pour les anticorps dits « chimériques » : anticorps dont la partie variable provient de la souris
- –zumab : pour les anticorps dits « humanisés », dont les sites de liaison d'antigène proviennent de la souris
- –umab : pour les anticorps humains

Immunogénicité des anticorps monoclonaux

Comme ils résultent du vivant, certaines personnes peuvent développer des anticorps contre ces anticorps monoclonaux. C'est ce qu'on appelle l'immunogénicité. Les anticorps développés sont appelés : Anti-drug antibodies ADA ou Human antihuman antibodies (HAHA). (5)

Il existe différents types d'ADA :

- Les ADA dits « Neutrilizing » ou neutralisant, qui se fixent sur le site actif de l'anticorps monoclonal, ils sont donc susceptibles d'en modifier l'action et/ou l'efficacité. (52)
- Les ADA dits « Binding » ou non-neutralisant qui se fixent sur une autre partie que le site actif de l'anticorps monoclonal et n'en empêchent pas l'action et l'efficacité. (52)

Ces deux types d'ADA sont immunogènes dans le sens où ils peuvent induire des réactions allant de la simple allergie jusqu'à des évènements indésirables comme la grippe. (52)

La fraction d'individus présentant une immunogénicité peut provenir du type d'anticorps monoclonal utilisé, de la cible contre laquelle l'anticorps monoclonal est dirigé et des spécificités génétiques de chaque individu. (5)

b. Quelles sont les exigences de l'EMA pour les biosimilaires d'anticorps monoclonaux ?

L'EMA a mis en place des directives européennes spécifiques par classe thérapeutique. Pour les biosimilaires d'anticorps monoclonaux, une réglementation spécifique sur l'immunogénicité, a été éditée.

L'EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 (53) relative à l'évaluation de l'immunogénicité d'un anticorps monoclonal dans le cas d'une étude clinique in vivo répertoriée à la fois les problématiques d'évaluation de l'immunogénicité des anticorps monoclonaux, l'évaluation des anticorps de type neutralisants ainsi que la gestion des risques de l'immunogénicité des anticorps monoclonaux. (53)

Il est important pour un promoteur d'études cliniques sur un biosimilaire de type anticorps monoclonal de prendre en compte cette réglementation, ainsi que celle plus générale sur le type de données cliniques à récolter, comme expliqué précédemment.

c. Qu'est-ce qu'Amgevita ?

Amgevita est le nom du biosimilaire d'un anticorps monoclonal anti-TNFalpha. Afin de mieux comprendre son mécanisme et ses spécificités, il sera développé dans un premier temps les généralités sur le facteur TNF alpha, puis le médicament de référence sur le marché (Adalimumab, Humira®). Un descriptif du biosimilaire Amgevita sera enfin expliqué.

• *Le facteur de nécrose TNF alpha*

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est une cytokine (glycoprotéine) du système immunitaire. Le TNF-alpha est synthétisé par les monocytes (leucocytes) activés. (54)

Ce facteur est impliqué dans diverses actions :

- L'effet pro-inflammatoire par libération de cytokines
- Un effet pro-coagulant
- Un effet sur le métabolisme : hyperglycémie
- Augmentation de libération d'hormones, cascade d'effets pro-inflammatoires : facteur de stress majeur
- Sécrétion de CRP par le foie (protéine de l'inflammation) (54)

En résumé, il peut être à l'origine d'une nécrose (apoptose), d'une prolifération cellulaire et d'une production de cytokines favorisant l'inflammation. Il est donc très impliqué au niveau physiopathologiques de maladies comme :

- La polyarthrite rhumatoïde
- La maladie de Crohn
- La spondylarthrite ankylosante (54)

- *Adalimumab, anticorps monoclonal de référence sur le marché (Humira ®)*

Généralités

L'adalimumab (HUMIRA ®) est un anticorps monoclonal humain recombinant, élaboré par le laboratoire pharmaceutique AbbVie ®, ayant reçu l'AMM en 2003. (55)

Il est administré par voie sous-cutanée à l'aide de seringues de 40 à 80mg, à prendre une fois par semaine. (56) Il est sujet à l'immunogénicité, certains patients peuvent donc développer des anticorps anti-Adalimumab.

Ses indications sont multiples, les plus courantes sont la Polyarthrite Rhumatoïde, la Spondylarthrite ankylosante, le Rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant et le psoriasis adulte. (56)

L'efficacité clinique de l'adalimumab, comme pour tous les anti-TNF α dépend de plusieurs aspects :

- L'aspect démographique (poids, sexe...)
- L'aspect immunitaire : plus le taux d'immunogénicité est élevé, plus la concentration d'anti-TNF α dans le plasma est faible. Les individus ayant un taux d'immunogénicité élevé répondent donc moins bien au traitement par anti-TNF α . (54)
- L'aspect génétique : le rôle des polymorphismes génétiques est également à prendre en compte. Sur une fraction de l'anticorps, la substitution d'un acide aminé par un autre entraînerait une réponse différente entre les individus hétérozygotes (réponse faible) et homozygotes (meilleure réponse). (54)

Mécanisme d'action

Quand le TNF-alpha se retrouve en excès dans le corps (comme pour la maladie de Crohn), il favorise de manière exponentielle l'inflammation. Pour éviter ce surplus d'inflammation, l'Adalimumab (en bleu sur le schéma ci-dessous) vient se lier spécifiquement au TNF-alpha (en rose), l'empêchant ainsi de se fixer à son récepteur et donc de fonctionner biologiquement. Cet anticorps monoclonal vient réguler l'inflammation dans le corps humain. (57)

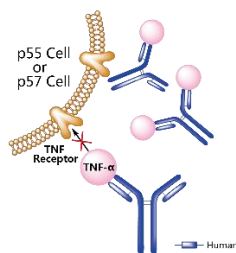


Figure 19: Mécanisme d'action de l'Adalimumab (58)

Etat des lieux des biosimilaires d'Humira ®

Le tableau ci-après fait état de la concurrence entre les différents biosimilaires potentiels de l'Adalimumab (Humira ®). Nous pouvons ainsi remarquer que l'ABP 501 (Amgevita ®) produit par le laboratoire pharmaceutique Amgen® est le seul à ce jour à avoir reçu les autorisations de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis. Mais il reste suivi de très près par ses concurrents qui ont tous réalisés ou sont en cours de réalisation de leur essai clinique de phase 3. La plupart des laboratoires ont réalisés leurs essais cliniques en Europe et aux Etats-Unis. C'est par ce tableau et cette concurrence directe que nous nous rendons compte de l'intérêt économique pour un laboratoire pharmaceutique de lancer son médicament biosimilaire le plus tôt possible.

Laboratoire	Nom biosimilaire	Essais cliniques	AMM	Région	Date	Dernière action publiée
Boehringer Ingelheim	BI 695501	Phase III	Non	USA	28/07/2017	1 ^{er} patient inclus
Sandoz	GP2017	Phase III	Non	UE et USA	01/06/2017	Demande d'AMM (EMA)
Coherus BioSciences	CHS-1420	Phase III	Non	Non connu	20/01/2017	Résultats de phase III publiés
Pfizer	PF-06410293	Phase III	Non	Multinationale	12/01/2017	1 ^{ers} résultats de phase III publiés
Momenta Pharmaceuticals	M923	Phase III	Non	Multicentrique	01/12/2016	Résultats de phase III
AMGEN	ABP 501	Phase III x2	Oui	UE et USA	25/09/2016	Autorisation de la FDA et EMA

Figure 20: Etats des lieux de quelques biosimilaires d'Humira® (59) (60) (61) (62) (63) (64)

- **Spécificités d'Amgevita ®, biosimilaire d'Humira ®**

Amgevita ® est un biosimilaire d'Humira ® (Adalimumab), c'est-à-dire qu'il possède le même ADN est une structure similaire à celle d'Humira ® dont l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité sont équivalentes. Il a été développé par le laboratoire pharmaceutique AMGEN ® sous le nom d'ABP 501. (65)

C'est un médicament biologique stérile, à usage unique, administré par voie sous-cutanée. Cette solution sans conservateur consiste en une seringue contenant 40mg/0,8 mL d'ABP 501. Il contient des excipients différents de ceux contenus dans l'Adalimumab commercialisé en Europe et aux Etats-Unis. (65)

Compte tenu de sa structure, l'ABP 501 est similaire à l'Adalimumab mais n'est pas totalement identique. Le nom de sa molécule a été nommé « Adalimumab-atto ». (66)

Amgevita ® a reçu l'AMM européenne en février 2017 et représente à l'heure actuelle l'unique biosimilaire d'Humira ® sur le marché européen. (67)

2) Méthode

Pour la prochaine partie du mémoire, la méthode va consister en :

- Une description des différentes stratégies d'optimisation d'essais cliniques employées par les promoteurs d'études cliniques sur un médicament biosimilaire
- Une analyse du design et des résultats de 4 essais cliniques d'Amgevita ®, ayant conduit à une AMM européenne

A la fin de cette analyse sera exposée une discussion avec des recommandations et une proposition de plan d'amélioration spécifique aux essais cliniques.

3) Analyse des essais cliniques d'Amgevita, contribuant à son autorisation sur le Marché Européen

Comme expliqué ci-dessus, pour une meilleure compréhension, sera exposée dans un premier temps une analyse des stratégies employées par les différents promoteurs d'essais cliniques sur les biosimilaires. S'en suivront une description des différents essais cliniques mis en place pour le biosimilaire AMGEVITA ® développé par le laboratoire AMGEN ®.

a. Quelles stratégies mettre en place ?

Lancer un médicament biosimilaire sur le marché européen est une étape importante pour un laboratoire pharmaceutique. Au vue de la concurrence et de la tombée des brevets, l'enjeu est de commercialiser en premier son médicament biosimilaire, de façon à conquérir le marché le plus rapidement. Mais attention, cela exige des résultats cliniques d'efficacité, sécurité et immunogénicité équivalents à ceux du médicament biologique de référence.

Le but du jeu est donc de mettre en place des essais cliniques dans un temps le plus court possible tout en ayant des bons résultats à la sortie.

- ***Ne pas effectuer d'essai clinique de phase 2***

La première stratégie mise en place par la majorité les laboratoires pharmaceutiques est d'effectuer un essai clinique de phase 1 puis un essai clinique de phase 3. L'essai clinique de phase 2 ayant pour principal but de prouver l'efficacité et la tolérance du traitement (déjà démontrées lors des essais cliniques sur le médicament biologique de référence), il est préférable de s'orienter sur la sécurité et l'immunogénicité, à prouver dans un essai clinique de phase 3. De plus, l'EMA dans sa réglementation spécifique par classe thérapeutique ne préconise pas la mise en place d'une étude clinique de phase 2.

- ***Mettre en place des études multinationales***

Ensuite, une des stratégies les plus utilisées par les promoteurs d'essais cliniques est de mettre en place des études multinationales. Les centres se trouvant à la fois en Europe et aux Etats-Unis, de façon à demander en même temps l'autorisation de mise sur le marché à l'EMA et la Food and Drug Administration (FDA) pour conquérir les marchés européens et américains de la manière la plus simultanée possible.

- ***Prévoir un grand nombre de patients***

L'immunogénicité et la bioéquivalence ne sont pas toujours faciles à démontrer, et plus le nombre de patients est grand, plus il y aura de données cliniques à collecter. La similarité de ses paramètres entre le biosimilaire et le biomédicament sera alors plus facile à prouver. Il est donc conseillé de mettre en place un fort recrutement, dès la conception des essais cliniques. C'est aussi l'occasion de tester le médicament biosimilaire sur un nombre de génotypes et phénotypes maximal afin de démontrer son efficacité sur le plus grand nombre de profils d'individus possible.

- ***L'interchangeabilité ou switch***

Cette méthode a pour objectif de renforcer la preuve de similarité entre le médicament biosimilaire et celui biologique de référence. Le principe est le suivant : le patient change de médicament à un moment précis de l'étude et ses données cliniques pendant les prises de chaque médicament sont collectées. Ces données collectées peuvent intéresser à l'avenir les prescripteurs qui hésiteraient à changer le traitement de leur patient. Cependant, ce modèle a des limites : si un patient produit des anticorps (immunogénicité) après le switch de traitement, il est très difficile d'attribuer cet événement à l'un ou l'autre des traitements de l'étude.

- ***Différentes stratégies d'essais cliniques de phase 3***

L'objectif d'un essai clinique de phase 3, dans le cadre du développement d'un biosimilaire est d'apporter des données cliniques d'efficacité, sécurité et immunogénicité similaires au biomédicament de référence.

Pour atteindre cet objectif, plusieurs stratégies peuvent être employées :

- L'essai de phase 3 peut être divisé en plusieurs parties, de façon et dans un premier temps à évaluer les indicateurs demandés sur un petit nombre de patients. Si les résultats sont suffisants et pertinents, l'étude se poursuit et inclus un grand nombre de patients.
- Un promoteur d'études cliniques peut également mettre en place une étude de phase 3 de suivi au long terme. En général, cette étude se réalise après une autre étude de phase 3. L'objectif est de récolter des données cliniques d'efficacité, sécurité du médicament biosimilaire sur le long terme de manière à les renforcer.

b. Analyse des essais cliniques sur l'APB 501 – Amgevita®

- ***Organisation générale***

Pour bien comprendre la conduite des essais cliniques sur l'anticorps ABP 501 (AMGEVITA®), il est important de connaître leur organisation.

Ainsi, l'organisation a été la suivante :

- Mise en place d'un essai clinique de phase 1 évaluant l'équivalence pharmacocinétique
- Mise en place de deux essais cliniques de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ABP 501 dans 2 indications différentes :
 - o Un essai clinique portant sur l'arthrite rhumatoïde
 - o Un essai clinique portant sur la plaque psoriasis
- Mise en place d'un essai clinique de phase 3, open-label extension de l'étude sur l'arthrite rhumatoïde évaluant la sécurité à long terme de l'ABP 501 pour ce type d'indication.

Le schéma ci-dessous résume l'organisation des essais cliniques pour le biosimilaire ABP 501.

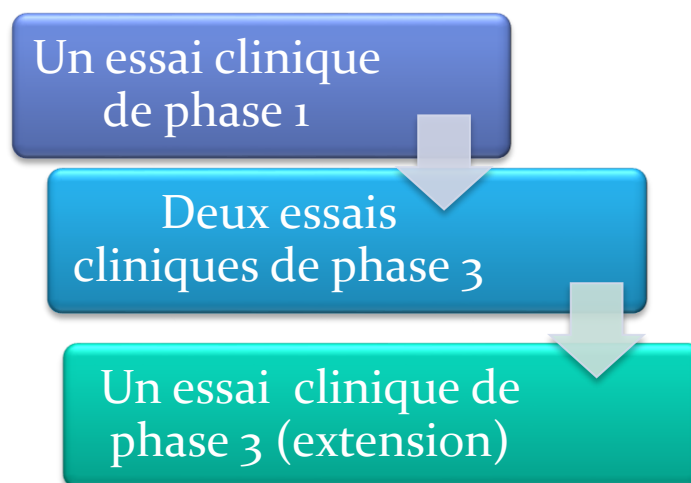


Figure 21: Organisation des essais cliniques portant sur l'APB 501

- *Analyse des essais cliniques mis en œuvre pour AMGEVITA®*

ETUDE DE PHASE 1

ETUDE 20110217 : EVALUATION DE L'EQUIVALENCE PHARMACOCINETIQUE ENTRE L'ABP 501 ET L'ADALIMUMAB CHEZ LES ADULTES SAINS.

Description générale de l'étude

L'objectif principal de ce premier essai sur l'homme de l'ABP 501 était de déterminer l'équivalence de la pharmacocinétique entre l'ABP 501 et l'Adalimumab (Humira®) chez des volontaires sains. En second lieu étaient évaluées la sécurité, tolérance et immunogénicité de l'ABP 501 comparées à l'Adalimumab (Humira®). (68)

L'essai s'est déroulé dans deux centres investigateurs de deux régions du monde : le premier aux États-Unis, le deuxième en Europe. 99 volontaires sains dans chaque centre étaient planifiés. (68)

Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de 18 à 45 ans (critère d'inclusion) et ne pas avoir eu d'infection récente, de tuberculose ou de cancers datant de moins de 5 ans (critères d'exclusion). (68)

Les patients inclus dans l'étude pouvaient être randomisés dans l'un des trois bras de traitement, comme l'explique le tableau suivant :

Bras de traitement	Médicament	Nb patients aux USA	Nb patients en UE	Nb total de patients
A	ABP 501	33	33	66
B	Adalimumab (approuvé par la FDA)	66	0	66
C	Adalimumab (approuvé par l'EMA)	0	66	66

Figure 22: Organisation de la randomisation de l'étude de phase 1 sur l'ABP 501, selon le plan d'analyse statistique de l'étude

L'essai clinique se déroulait en « simple-aveugle » c'est-à-dire que seul le personnel soignant était au courant du traitement administré au patient. (68)

D'un point de vue compliance, le plan d'analyse statistique prévoyait que l'ABP 501 serait administré par un personnel d'étude qualifié et que les détails de doses (dose administrée, date et temps) seraient enregistrés. (68)

Par mesure de sécurité, des prises de sang pour analyser la pharmacocinétique de l'ABP 501 devaient être récoltées avant la première dose puis à chaque dose de traitement durant toute la durée de l'étude (63 jours au total). (68)

Commentaires

L'étude de phase 1 mise en place par AMGEN permet donc d'évaluer la bioéquivalence du médicament biosimilaire ABP 501 (Amgevita ®) par rapport au médicament biologique de référence Adalimumab (Humira ®). Elle représente donc la première étape clinique instaurée par la réglementation européenne.

Nous pouvons dans un premier temps constater par le design de cette étude qu'elle a mis en place un fort recrutement : 208 patients sont attendus. Ce nombre important permet de prouver l'équivalence du biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence sur un nombre de profils différents en termes d'âge, sexe et race. Mais attention, il peut également provoquer l'apparition d'un nombre d'évènements indésirables plus conséquent que prévu. Cet essai requiert donc une surveillance renforcée des patients inclus. Nous pouvons d'ailleurs remarquer que l'âge requis pour participer ne doit pas dépasser 45 ans.

Ensuite, l'essai doit se dérouler dans deux régions du monde différentes : en Europe et aux Etats-Unis. L'objectif est donc, à long terme, de soumettre en même temps une autorisation sur le marché dans ces deux régions, à l'EMA et la FDA.

Cette étude de phase 1 est en simple-aveugle, c'est-à-dire que seul le médecin est au courant du traitement prescrit. Il est souvent conseillé pour éviter le maximum de biais de mettre en place des études en « double-aveugle » de façon à ce que ni le médecin ni le patient ne soit au courant du traitement administré. Cependant, par souci de sécurité et au vu du grand nombre de patients prévu et de l'important enjeu pour le promoteur que cet essai clinique porte, le choix de la simple-aveugle apparaît ici judicieux.

Résultats

Durée de l'étude

La période de recrutement de l'étude, entre le premier patient inclus et la dernière visite du dernier patient inclus, a duré 4 mois, de début juillet 2012 à fin octobre 2012. Ce temps reste très court mais en ligne avec le protocole qui prévoyait une durée d'étude d'un an. (69)

Le temps est un indicateur primordial à respecter pour atteindre rapidement l'AMM du médicament biosimilaire de l'étude et, par la suite son lancement sur le marché. Les quatre mois de période de recrutement sont une réussite pour cette étude, sous réserves des résultats cliniques obtenus. (69)

Recrutement

Le protocole de l'étude prévoyait d'inclure environ 198 patients (99 dans chaque centre). Selon les résultats de l'étude, 203 patients ont été inclus et 196 ont terminé l'étude. 7 patients sont sortis prématurément de l'étude, soit 3,5% des patients inclus au total. (69) La totalité des patients a effectué les analyses pharmacocinétiques et de sécurité de l'étude. De plus, tous les patients inclus dans l'étude étaient éligibles, il n'y a eu aucune inclusion à tort. (69)

Au final, 203 patients ont été inclus en quatre mois de temps. Tous les patients ont pu réaliser les analyses pharmacocinétiques et de sécurité. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été respectés pour chacune des inclusions. L'étude a donc bien atteint ses objectifs en termes de recrutement et de délais. (69)

Sécurité et tolérance préliminaires

Les données de sécurité et de tolérance ont été contrôlées sur les 30 premiers patients par une équipe spécialiste de revue des données (composée notamment d'investigateurs et médecins de l'étude). Cette revue a permis un renforcement de la sécurité de l'étude. Le résultat a conclu à une poursuite de l'étude. (69)

Il est intéressant de mettre en place ce type de revue, surtout dans ce contexte (phase 1, enjeu du médicament biosimilaire). Cela permet si les résultats correspondent à ceux attendus, de poursuivre l'étude sereinement. Rappelons que l'objectif de recrutement est d'environ 198 personnes.

Habituellement, les essais cliniques de phase 1 se déroulent sur des petits groupes de patients. Les analyses intermédiaires de sécurité sont donc indispensables pour des essais cliniques de phase 1 à fort recrutement. (69)

Analyses pharmacocinétiques

Pour ces analyses, trois indicateurs ont été étudiés :

- **C_{max}** qui correspond à la concentration maximale de dose de médicament dans l'organisme (70)
- **AUC_{inf}** : aire sous la courbe allant de 0 à la plus faible concentration enregistrée
- **AUC_{last}** : aire sous la courbe allant de 0 à la dernière concentration enregistrée

Ces trois indicateurs, recommandés par les directives européennes de l'EMA, ont été analysés et comparés entre trois groupes : Adalimumab (US) vs Adalimumab (EU), Adalimumab (US) vs ABP 501 et Adalimumab (EU) vs ABP 501. (69)

Les résultats obtenus ont permis de prouver la bioéquivalence entre ces trois traitements. (69) Les taux enregistrés de C_{max}, AUC_{inf} et AUC_{last} pour tous les traitements étaient similaires. Cela a permis à l'étude d'atteindre son objectif principal et de récolter les premières données cliniques nécessaires pour le dossier d'AMM (bioéquivalence). (69)

Sécurité - Pharmacovigilance

Les analyses de sécurité de l'étude ont conclu qu'aucun événement indésirable grave en lien avec le traitement n'avait été enregistré. Un cas de dermatite (EIG non associé au traitement) a été relevé chez un patient sous Adalimumab en Europe. Quelques événements indésirables de grade 1 à 2 sont apparus comme : maux de tête, nausées, rhinopharyngites, douleurs oropharyngées. (69)

Les résultats de pharmacovigilances ci-dessus prouvent que l'ABP est fiable en matière de sécurité, et similaire à l'Adalimumab. Rappelons que la période d'inclusion s'est déroulée de juillet à octobre, choix sensé du promoteur pour éviter l'hiver et ses épidémies associées.

Immunogénicité

Les taux de formations d'anticorps anti-adalimumab et anti-ABP 501 ont été relevés pendant l'étude. Ces taux se sont révélés similaires d'un groupe à l'autre (53 à 67%). (69) La similarité d'immunogénicité entre l'ABP 501 et l'Adalimumab a donc été démontrée.

L'étude de l'immunogénicité demeure fondamentale du début à la fin du développement clinique d'un biosimilaire. Elle doit être justifiée de la phase 1 à la phase 3 du protocole. C'est l'un des objectifs secondaires de chaque étude. Le taux d'immunogénicité de l'Adalimumab étant très varié (comme expliqué précédemment), la similarité avec l'ABP 501 doit donc être surveillée de près à travers chaque essai clinique.

Conclusion

Les résultats de cette phase 1 ont respecté les attentes du promoteur. L'étude s'est déroulée dans les temps prévu. Les objectifs en termes de recrutement, sécurité, pharmacocinétique, immunogénicité et pharmacovigilance ont été remplis. La similarité de bioéquivalence entre l'Adalimumab et l'ABP 501 a été observée. (69) L'ABP 501 a donc franchi la première étape vers l'obtention de son AMM !

ÉTUDES DE PHASE 3

Une fois l'étude de phase 1 terminée, AMGEN a développé puis lancé deux essais cliniques de phase 3, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ABP 501 avec celle obtenue par l'Adalimumab :

- Un essai clinique chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde (étude 20120262)
- Un essai clinique chez les patients atteints de psoriasis en plaque (étude 20120263)

ÉTUDE 20120262 : ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DE L'ABP 501 EN COMPARAISON AVEC L'ADALIMUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ARTHRITE RHUMATOÏDE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Description générale de l'étude

Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'efficacité de l'ABP 501 comparée à celle de l'Adalimumab, chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde modérée à sévère. De la même manière, les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité de l'ABP 501 comparées à celles de l'Adalimumab. (71)

L'étude prévoyait l'ouverture de plusieurs centres dans différentes régions du monde : environ 150 centres en Europe, Amérique du nord et Amérique latine étaient prévus pour inclure approximativement 500 patients (250 dans chaque bras de traitement). (71), (72)

Les principaux critères d'inclusion consistaient à inclure des patients âgés de 18 à 80 ans souffrant d'arthrite rhumatoïde de modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate au méthotrexate. Les patients ayant une arthrite rhumatoïde trop sévère étaient exclus de l'étude. (71)

Chaque patient inclus dans l'étude était randomisé dans l'un des bras de traitement suivant :

- Groupe A : ABP 501 40mg par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines pendant 22 semaines (71)
- Groupe B : Adalimumab 40mg par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines pendant 22 semaines. (71)

La durée de l'étude était planifiée pour 1 an, de l'inclusion du premier patient à la fin du suivi du dernier patient. Chaque patient était inclus dans l'étude pendant 28 semaines, de son screening à sa sortie d'étude. (71) (72)

Cette étude était réalisée en double-aveugle, ni le personnel soignant ni le patient n'étaient au courant du médicament administré.

Au niveau de la compliance, le personnel soignant qualifié devait administrer le produit au patient, la comptabilité des traitements et l'enregistrement des prises de médicaments étaient surveillés. (72)

Commentaires

Comme expliqué précédemment dans les différentes stratégies, la phase 2 est souvent ôtée des schémas cliniques des médicaments biosimilaires. C'est le cas pour l'ABP 501 qui passe directement de la phase 1 à la phase 3.

Ce qui attire l'attention d'entrée de jeu dans cette étude, c'est le nombre de centres et de patients prévus en fonction du temps de l'étude. En effet, l'étude prévoyait dès la rédaction du protocole 500 patients, 150 centres et une durée d'1 an. Cela demande donc du personnel compétent et efficace tant du côté promoteur qu'investigateur. La sélection des centres investigateurs qui participeront à l'essai doit être réalisée convenablement afin de respecter les délais et les objectifs décrits dans le protocole.

L'objectif principal de l'étude ne porte que sur une seule indication, alors que l'Adalimumab est prescrit dans plusieurs indications. (56) Le choix de cette indication est donc important. Plusieurs paramètres peuvent l'influencer comme par exemple :

- La prévalence de la maladie dans le monde : plus la prévalence sera forte, plus le marché sera important et plus il sera intéressant économiquement pour le promoteur d'investir dans l'indication.
- le nombre de traitements sur le marché pour une indication donnée : plus le nombre de traitements autorisés sur le marché est grand est moins il est pertinent pour un promoteur. Si ce nombre est petit, le traitement proposé peut être vu comme une alternative au patient si ce dernier présente des intolérances aux autres.

Une indication ayant une prévalence forte permet également un recrutement plus facile de patients dans l'étude, c'est sans doute pourquoi l'arthrite rhumatoïde a ici été choisie.

En étudiant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire par rapport au biomédicament de référence, l'objectif de cet essai permet de répondre aux exigences réglementaires européennes. C'est également pourquoi la phase 3 arrive directement après la phase 1 dans le développement clinique d'un biosimilaire.

Résultats de l'étude

Durée de l'étude

Le protocole planifiait une durée d'étude d'un an. Celle-ci a été légèrement allongée. Le premier patient a été inclus le 24 octobre 2013, la dernière visite du dernier patient s'est déroulée le 19 novembre 2014. (71) Cela reste néanmoins raisonnable si les données cliniques collectées en termes d'efficacité, sécurité et immunogénicité sont suffisantes.

Recrutement

Pour cette étude, 250 patients étaient prévus dans chaque bras de traitement soit un total de 500 patients. (71) Selon le tableau ci-après, 526 patients ont été inclus : l'ABP 501 a été administré chez 264 d'entre eux, l'Adalimumab chez les 262 restants. (73) Nous pouvons constater que 494 ont terminé l'étude et 30 sont sortis prématurément, dont 21 dans le bras « ABP 501 ». (74) Ces sorties peuvent expliquer le nombre plus élevé que prévu d'inclusions.

Attention l'interprétation de ces sorties est à nuancer, les résultats d'analyses de sécurité sont à prendre en compte, d'autant plus que les analyses d'étude ont pu s'effectuer sur la totalité des sujets inclus.

Participant Flow: Overall Study

	ABP 501	Adalimumab
STARTED	264	262
COMPLETED	243	251
NOT COMPLETED	21	11
Withdrawal by Subject	11	6
Adverse Event	7	3
Lost to Follow-up	2	2
Protocol Violation	1	0

Figure 23 : Tableau de résultats – Participants de l'étude. Etude 20120262. (73)

Analyse des données de sécurité

Les analyses des données de sécurité s'effectuent sur tous les patients de l'étude, y compris ceux qui sont sortis prématurément. (73) Elles se focalisent sur la survenue d'évènements indésirables et leur gravité, dans les deux groupes de patients. Pour un biosimilaire, l'objectif est de démontrer la similarité des données de sécurité, soit des taux similaires entre les deux groupes de survenue d'évènements indésirables. Ce que nous pouvons constater dans le tableau ci-dessous. (73)

Dans les évènements indésirables graves (SAE), aucun décès n'a été relevé. (73) Il n'y a pas eu de différences supérieures à 5% entre les différents groupes concernant tous les items de sécurité listés dans le tableau. (73) La similarité de sécurité est donc ici démontrée.

Measured Values

	ABP 501	Adalimumab
Participants Analyzed [Units: Participants]	264	262
Number of Participants With Adverse Events [Units: Participants]		
Any adverse event (AE)	132	143
Adverse event ≥ grade 3	9	17
Treatment-related adverse event (TRAE)	50	55
Treatment-related adverse event ≥ grade 3	3	2
Serious adverse event (SAE)	10	13
Treatment-related serious adverse event	4	1
AE leading to discontinuation of study drug	5	2
TRAE leading to discontinuation of study drug	4	1
AE leading to discontinuation from study	7	2
TRAE leading to discontinuation from study	5	0

Figure 24 : Résultats de sécurité de l'étude 20120262 (73)

Analyse des données d'efficacité

Pour prouver la similarité d'efficacité entre les deux groupes, plusieurs paramètres sont analysés :

- **L'ACR20** : critère de réponse spécifique à la Polyarthrite rhumatoïde, mis en place par l'American College of Rheumatology. Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique, il est nécessaire qu'il ait au minimum 20. (74)
- **Le DAS28-CRP** : score utilisé pour évaluer l'activité de la Polyarthrite Rhumatoïde (Disease Activity Score) grâce à la C-réactive protéine. (74)

Ces critères de réponse et d'activité sont évalués plusieurs fois pendant l'étude, et l'objectif est de retrouver des taux similaires entre les deux groupes.

Selon le tableau ci-dessous, nous remarquons que pour le score DAS28-CRP, il y a peu de différences de résultats entre les deux groupes de la 2^{ème} semaine à la 24^{ème} semaine d'étude. (73)

Measured Values		
	ABP 501	Adalimumab
Participants Analyzed [Units: Participants]	264	262
Change From Baseline in Disease Activity Score 28-C-reactive Protein (DAS28-CRP) [Units: Units on a scale] Least Squares Mean (Standard Deviation)		
Week 2 (n = 254, 252)	-1.01 (0.891)	-0.96 (0.890)
Week 4 (n = 255, 254)	-1.45 (1.048)	-1.42 (0.979)
Week 8 (n = 247, 255)	-1.79 (1.075)	-1.70 (1.093)
Week 12 (n = 245, 250)	-2.04 (1.112)	-1.93 (1.171)
Week 18 (n = 244, 250)	-2.30 (1.184)	-2.17 (1.189)
Week 24 (n = 243, 250)	-2.32 (1.237)	-2.32 (1.209)

Figure 25 : Analyse des résultats d'efficacité de l'étude 20120262 – Critère DAS28-CRP. (73)

De la même manière, l'ACR20 a été mesuré à la 24^e semaine de traitement. Les résultats ci-après montrent une efficacité comparative entre l'APB 501 et l'Adalimumab au niveau du taux de réponse, à 24 semaines d'étude. (73)

Measured Values

	ABP 501	Adalimumab
Participants Analyzed [Units: Participants]	244	252
Percentage of Participants With an ACR50 Response at Week 24 [Units: Percentage of participants]	49.2	52.0

Figure 26 : Analyse d'efficacité – étude 20120262 – critère : ACR20. (73)

Analyse des données d'immunogénicité

L'immunogénicité est démontrée par deux indicateurs :

- Le taux de développement d'anticorps « Binding » (pour rappel : qui ne se fixent pas sur le site actif de l'anticorps monoclonal et donc qui ne modifieront pas son action)
- Le taux de développement d'anticorps « Neutrilizing » (pour rappel : qui se fixent sur le site actif de l'anticorps monoclonal et qui sont donc susceptibles de modifier son action).

Selon le tableau ci-dessous, 38,3% des personnes sous ABP 501 ont développé des anticorps Binding contre 38,2% pour celles sous Adalimumab. (73)

De même, 9,1% des patients sous ABP 501 ont développé des anticorps Neutrilizing contre 11,1% pour ceux sous Adalimumab. (73) La similarité d'immunogénicité comparative entre l'ABP 501 et l'Adalimumab a donc été prouvée également dans cette étude. (73)

Measured Values

	ABP 501	Adalimumab
Participants Analyzed [Units: Participants]	264	262
Percentage of Participants Who Developed Antibodies to ABP 501 or Adalimumab [Units: Percentage of participants]		
Developing Binding Antibody	38.3	38.2
Developing Neutralizing Antibody	9.1	11.1

Figure 27 : Analyse de l'immunogénicité. Etude 20120262. (73)

Conclusion

Cet essai clinique de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ABP 501 en comparaison avec celles de l'Adalimumab chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde a atteint ses objectifs.

Pour cela, différents paramètres de sécurité (taux de survenue d'EI/EIG), efficacité (ACR20, DAS28-CRP) et immunogénicité (taux de développement d'AcS Binding et Neutrilizing) ont été évalués tout au long de l'étude. (73) Malgré le dépassement de la période de recrutement d'un mois, les résultats obtenus prouvent la similarité entre l'ABP 501 et l'Adalimumab chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde modérée à sévère ayant une réponse inadéquate au méthotrexate. (71)

ETUDE 20120263 : ETUDE DE PHASE 3 MULTICENTRIQUE, RANDOMISEE, EN DOUBLE AVEUGLE, EVALUANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE DE L'ABP 501 EN COMPARAISON AVEC L'ADALIMUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUE MODERE A SEVERE

Description générale de l'étude

Dans cette étude, les principaux critères d'inclusion comprenaient les personnes âgées entre 18 et 75 ans souffrant de psoriasis en plaque modéré à sévère depuis au moins 6 mois. Certains psoriasis notamment erythrodermiques étaient exclus de l'étude. (75)

Chaque patient inclus dans l'étude était randomisé dans l'un des bras de traitement suivant :

- Bras A : ABP 501 80mg en sous-cutanée la première semaine puis ABP 501 40mg en sous-cutanée la deuxième semaine, puis toutes les 2 semaines (75)
- Bras B : Adalimumab 80mg en sous-cutanée la première semaine puis Adalimumab 501 40mg en sous-cutanée la deuxième semaine, puis toutes les 2 semaines (75)

Au bout de 16 semaines, une évaluation du taux de réponse à la maladie était planifiée. Ceux dont le résultat était supérieur ou égal à 50% pouvaient continuer l'étude. Ceux initialement randomisés dans le bras B (Adalimumab) étaient randomisés de nouveau pour recevoir soit l'ABP 501 ou l'Adalimumab. Trois bras de traitements étaient donc prévus à partir de la 16^e semaine d'étude : (75)

- Bras 1 : ABP 501/ABP 501. Ce bras concerne les patients sous ABP 501 ayant passé le PASI 75. Ils continuent l'étude avec l'ABP 501 comme traitement. (75)
- Bras 2 : Adalimumab/Adalimumab. Ce bras concerne les patients sous Adalimumab ayant passé le PASI 75, randomisés une seconde fois dans le bras Adalimumab (75)

- Bras 3 : Adalimumab/ABP 501. Ce bras concerne les patients sous Adalimumab ayant passé le PASI 75, randomisés une seconde fois dans le bras ABP 501. (75)

Cette seconde randomisation prévoyait donc une interchangeabilité ou « switch » pour les patients inclus dans le Bras 3.

Concernant le recrutement, environ 50 centres étaient prévus en Europe, Amérique du nord et Australie pour inclure approximativement 340 patients. (76)

La durée de traitement de l'étude pour chaque patient était planifiée à 56 semaines, comprenant 48 semaines de traitement, 4 semaines de screening et 4 semaines de suivi. La durée totale de l'étude était prévue pour 1 an et demi. (76)

Les procédures en terme de compliance et de design (double-aveugle) étaient les mêmes que celles de l'étude 20120263. (76)

Commentaires

En analysant le design de cette étude, nous pouvons remarquer plusieurs points.

Tout d'abord, comme l'essai clinique de phase 3 précédent, celui concerne une indication : le psoriasis en plaque. Nous pouvons également constater que le nombre de patients prévu et la durée de l'étude sont différents de ce même essai. Ces paramètres ont donc été mis en place en fonction de l'indication de l'étude.

La prévalence du psoriasis dans le monde serait donc moindre que celle de l'arthrite rhumatoïde (340 patients prévus contre 500). Cette indication nécessiterait plus de temps de traitement que l'arthrite rhumatoïde (56 semaines contre 22). Il est donc important de bien connaître l'indication pour concevoir efficacement l'essai clinique.

Ensuite, cette étude a été conçue et lancée en parallèle à l'étude 20120262. Les designs sont quasiment identiques tout en étant adaptées à leur indication respective. Cette stratégie a permis un gain de temps au promoteur, précieux pour l'objectif de lancer le biosimilaire sur le marché le plus rapidement possible.

Les pays où s'est déroulé l'essai ont été choisis en fonction de la prévalence de la maladie. L'Australie par exemple possède une prévalence plus élevée qu'en Europe, selon un rapport de l'OMS. (77) Ajouté au fait que l'étude soit plus longue et le nombre de patients plus faible que pour l'étude 20120262, nous pouvons en déduire qu'il est primordial de comprendre l'indication et ajustés les différents paramètres de l'étude à celle-ci afin d'obtenir des

résultats pertinents, même si cela exige un temps supplémentaire de conception et d'étude. Vouloir aller trop vite peut être crucial pour l'avenir du médicament biosimilaire !

Enfin, la réalisation de l'étude en double-aveugle est intéressante afin d'obtenir des résultats sans biais.

Résultats de l'étude

Durée de l'étude

Pour rappel, le protocole prévoyait une durée totale d'étude d'un an et demi. (76) Selon le synopsis publié en ligne de l'étude, le premier patient a été inclus le 18/10/2013 et le dernier patient a complété sa dernière visite le 18/03/2015. (75) Soit une période de 1 an et 5 mois. L'objectif de durée est donc amplement respecté.

Analyse du recrutement

L'étude prévoyait de recruter environ 340 patients, répartis dans 50 centres d'Europe, Amérique du Nord et Australie. (76) Selon les résultats, l'étude a été mise en place dans 49 centres et 6 pays : Australie, Canada, France, Allemagne, Hongrie et Pologne. (75) 350 patients ont été inclus dans l'étude dont 347 ont au moins reçu une dose de traitement. 326 d'entre eux ont pu poursuivre l'étude au-delà de la 16^e semaine et être randomisés dans l'un des 3 bras de traitements de la 2^{ème} partie, décrits dans le tableau ci-dessous. (78)

Reporting Groups

	Description
Part 1: ABP 501	Participants received 80 mg ABP 501 subcutaneously on week 1/day 1 (initial loading dose) and 40 mg at week 2 and every 2 weeks thereafter for 16 weeks.
Part 1: Adalimumab	Participants received 80 mg adalimumab subcutaneously on week 1/day 1 (initial loading dose) and 40 mg at week 2 and every 2 weeks thereafter for 16 weeks.
Part 2: ABP 501/ABP 501	Participants who received ABP 501 in Part 1 with a PASI 50 response at week 16 continued to receive 40 mg ABP 501 every 2 weeks until week 48.
Part 2: Adalimumab/Adalimumab	Participants who received adalimumab in Part 1 with a PASI 50 response at week 16 continued to receive 40 mg adalimumab every 2 weeks until week 48.
Part 2: Adalimumab/ABP 501	Participants who received adalimumab in Part 1 with a PASI 50 response at week 16 were transitioned to receive 40 mg ABP 501 every 2 weeks until week 48.

Figure 28 : Résumé des différents bras de traitement pour l'étude 20120263. (78)

Au total, 275 patients ont terminé l'étude. Les principales sorties d'étude concernent la survenue d'évènements indésirables et la sortie volontaire du patient, comme le montre le tableau ci-après. (78)

Period 2: Part 2: Post Week 16

	Part 1: ABP 501	Part 1: Adalimumab	Part 2: ABP 501/ABP 501	Part 2: Adalimumab/Adalimumab	Part 2: Adalimumab/ABP 501
STARTED	0	0	152 ^[1]	79 ^[1]	77 ^[1]
COMPLETED	0	0	135	71	69
NOT COMPLETED	0	0	17	8	8
Physician Decision	0	0	0	0	1
Non-compliance	0	0	1	0	0
Lack of Efficacy	0	0	2	3	1
Adverse Event	0	0	5	1	1
Withdrawal by Subject	0	0	8	3	3
Lost to Follow-up	0	0	1	1	2

^[1] Only participants who completed week 16 and with a PASI 50 response continued in Part 2

Figure 29 : Résumé des inclusions et des patients sortis d'étude – Etude 20120263 (78)

L'étude a néanmoins remplis ses objectifs en termes de recrutement et de centres investigateurs. Les ratios entre les deux groupes d'un point de vue démographique étaient très similaires. (78)

Analyse des résultats d'efficacité

Durant l'étude, les critères d'efficacité suivants ont été évalués : (78)

- Le PASI (Psoriasis area severity index) correspondant à un score à calculer en fonction de la présence ou non de psoriasis en plaque sur le corps du patient. Le PASI va de 0 (pas d'atteinte) à 72 (score d'atteinte maximum). (79)
- Le PASI 75 correspondant à une réduction de 75% à l'index de sévérité du Psoriasis (Psoriasis Area Severity Index). (79)
- Le sPGA (Static Physician's Global Assessment) correspondant à l'évaluation du médecin concernant le psoriasis en plaque du patient. Ce score va de 0 (« Blanche ») à 5 (« Très sévère »). (79)
- La BSA (Body Surface Area) surface corporelle affectée par le psoriasis en plaque (en pourcentage).

Ces scores ont été calculés pour chaque patient au début de l'étude. Des taux très similaires entre les différents groupes (ABP 501 et Adalimumab) ont été relevés. (78)

Le score PASI a été évalué à la 16^e semaine de traitement et des résultats très proches ont été obtenus (80,91% pour le groupe ABP 501 ; 83,06% pour le groupe Adalimumab). (78)

Tout le long de l'essai (semaines 16, 32 et 50), aucune différence significative n'a été remarquée entre les différents groupes, au niveau des scores d'efficacité cités précédemment. (78)

Analyse des résultats de sécurité

Comme pour les études précédentes, l'évaluation de la sécurité s'est basée sur la survenue d'évènements indésirables tout au long de l'étude.

De l'inclusion à la 16^e semaine de traitement, 65,4% des patients ont développé au moins un évènement indésirable. (78) Les proportions étaient similaires entre les deux groupes. (78) Concernant les évènements indésirables graves (dont le grade était supérieur ou égal à 3) 8 ont été retrouvés dans le groupe 1 (ABP 501) et 5 dans le groupe B (Adalimumab) aucun patient n'a développé 2 EIG dans l'étude et tous ces EIG ont été résolus à la fin de l'étude. (78) Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives observées au niveau des résultats biologiques et des signes vitaux entre les différents groupes de patients. (78)

Après la 16^e semaine de traitement jusqu'à la fin de l'étude, 69,5% des patients ont développé au moins un évènement indésirable. (78) 9 EIG sont survenus, 7 chez les patients prenant de l'ABP 501 et 2 chez les patients sous Adalimumab, aucun patient n'a développé plus d'un EIG et tous les EIG ont été résolus à la fin de l'étude. (78) Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes au niveau des variables biologiques et des signes vitaux relevés. (78) Aucun décès n'est survenu dans cette étude. (78)

Les analyses de sécurité ont bien prouvé la similarité entre l'ABP 501 et l'Adalimumab chez les patients atteints de psoriasis en plaque. (75)

Analyse des résultats d'immunogénicité

L'analyse d'immunogénicité s'est déroulée en deux temps :

- Etude des Acs Binding et Neutrilizing de la 1^{ère} à la 16^e semaine de traitement (Part 1) (78)
- Etude des Acs Binding et Neutrilizing de la 1^{ère} semaine à la fin de l'étude (Part 2) (78)

Le tableau ci-dessous montre des taux similaires de formation d'Acs binding et neutrilizing, que les patients soient sous ABP 501 ou Adalimumab. (78)

L'ABP 501 est légèrement moins immunogène que l'Adalimumab, selon les résultats de l'étude, chez les patients atteints de psoriasis en plaque. (78)

Measured Values

	Part 1: ABP 501	Part 1: Adalimumab	Part 2: ABP 501/ABP 501	Part 2: Adalimumab/Adalimumab	Part 2: Adalimumab/ABP 501
Participants Analyzed [Units: Participants]	174	173	152	79	77
Percentage of Participants Developing Antibodies to ABP 501 or Adalimumab [Units: Percentage of participants]					
Binding Antibody Positive	55.2	63.6	68.4	74.7	72.7
Neutralizing Antibody Positive	9.8	13.9	13.8	20.3	24.7

Figure 30 : Analyse de l'immunogénicité – Etude 20130263 (78)

Conclusion

Cette étude de phase 3 a bien prouvé la similarité d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité de l'ABP 501 comparé à l'Adalimumab chez des patients atteints de psoriasis en plaque. (78)

La stratégie du switch en deuxième partie d'étude a permis d'évaluer les différents paramètres entre trois groupes ce qui a renforcé les résultats obtenus.

ESSAI 20130258 : ESSAI DE PHASE 3, EXTENSION DE L'ETUDE 20120262, EVALUANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE A LONG TERME DE L'ABP 501 CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ARTHRITE RHUMATOÏDE MODEREE A SEVERE

Description générale de l'étude

Afin de recueillir le maximum de données cliniques, une extension de l'étude de phase 3 portant sur l'arthrite rhumatoïde a été mise en place. Cette nouvelle étude avait pour but d'établir une prise de traitement et un suivi au long terme de l'APB 501. (80) L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer la sécurité et l'efficacité au long terme de l'APB 501 chez des sujets atteints de arthrite rhumatoïde modérée à sévère ayant une réponse inadéquate au méthotrexate. (80)

Cette étude avait également pour objectif d'inclure environ 425 patients, inclus dans l'étude précédente de phase 3 sur l'arthrite rhumatoïde, issus des 150 centres d'Amérique du Nord et d'Europe. (80) La durée d'étude pour chaque patient devait durer 76 semaines (4

semaines de screening, 68 semaines de traitement et 4 semaines de fin d'étude). L'étude était planifiée pour 2 ans. (80)

Tous les patients devaient être inclus dans le même bras de traitement : administration d'ABP 501 40mg par voie sous-cutanée pendant 68 semaines, toutes les deux semaines. (80)

Cet essai ne possédant qu'un seul bras de traitement, il n'y avait pas d'aveugle : le personnel soignant et le patient étaient au courant du traitement administré. (80)

Les analyses d'efficacité et de sécurité devaient porter sur les événements indésirables collectés, les valeurs cliniquement significatives relevées sur les résultats de laboratoires, l'incidence de formation d'anticorps anti-médicament et les changements dans les signes vitaux des patients. (80)

Commentaires

L'intérêt de mettre en place une extension d'étude pour ce cas précis est double :

- Tout d'abord elle permet de récolter des données d'efficacité et de sécurité au long terme (pendant 76 semaines supplémentaires).
- Ensuite, elle intègre dans son design une stratégie d'interchangeabilité car elle recrute des patients ayant pris de l'APB 501 ou de l'Adalimumab lors de l'étude précédente. Ainsi, les patients ayant pris de l'Adalimumab vont « switcher » de traitement dans cette étude en prenant de l'ABP 501.

Les données de sécurité, efficacité et immunogénicité, nécessaires à la demande d'AMM pourront donc être recueillies pour l'ABP 501 en comparaison avec celles de l'Adalimumab.

La stratégie d'interchangeabilité n'est en général pas recommandée. Pourtant, elle demeure justifiée ici car le switch étant installé dès le début de l'étude et le patient ne prenant qu'un seul traitement pendant l'étude, il sera très facile d'attribuer les éventuels événements d'immunogénicité à un médicament donné.

L'étude inclura 425 patients sur les 500 qui auront complété l'étude 20120262. (80) Cela peut indiquer qu'une réflexion préliminaire sur le schéma des études cliniques a été mise en place dès le départ. Ou bien, la décision de mettre en place cette extension s'est faite après la réalisation de l'étude de phase 3, au vu des résultats obtenus, et en ayant pour but de renforcer les données cliniques du dossier de demande d'AMM.

Enfin, certains moyens ont été mis en place pour assurer les objectifs de recrutement et éviter les données manquantes comme par exemple l'administration à domicile pour chaque patient après quelques administrations à l'hôpital.

Résultats de l'étude

Durée de l'étude

Le protocole prévoyait une durée d'étude de 2 ans, celle-ci a été respectée : elle a débuté le 11 avril 2014 et s'est terminée le 22 avril 2016. (81)

Recrutement

L'étude prévoyait d'inclure 425 patients, issus des 150 centres de l'étude de phase 3 20120262. (80) L'objectif a été rempli : 467 patients ont été inclus dans l'étude. 83 centres et 11 pays d'Europe et d'Amérique du nord étaient concernés. (81)

230 patients ont continué à prendre de l'ABP 501 comme traitement d'étude alors que 237 ont changé de traitement (ils étaient randomisés dans le bras Adalimumab lors de la précédente étude). (81) Tous les patients inclus ont été traités par l'ABP 501 pendant 18 mois pendant cette étude. Les données ont été analysées suivant deux groupes : (81)

- Les patients ayant continué l'ABP 501 (ABP 501 / ABP 501)
- Les patients ayant changé de traitement : de l'Adalimumab à l'ABP 501 (Adalimumab/ABP 501)

Participant Flow: Overall Study

	ABP 501/ABP 501	Adalimumab/ABP 501
STARTED	230	237
Received Treatment	229 ^[1]	237
COMPLETED	205	207
NOT COMPLETED	25	30
Withdrawal by Subject	15	18
Adverse Event	4	6
Lost to Follow-up	3	3
Physician Decision	1	2
Other	2	1

^[1] One participant was enrolled in error and did not receive treatment in the extension study

Figure 31 : Analyse du recrutement et des patients sortis d'étude – Etude 20130258 (81)

Dans le tableau ci-dessus, nous pouvons remarquer que 412 patients ont terminé l'étude sans sortie prématurée. (81) Les données générales sur les sorties d'études sont relativement proches d'un groupe à l'autre.

D'autre part, les données démographiques sont également homogènes entre les deux groupes. Par exemple, le nombre de sujets ayant moins de 65 ans est de 183 (Groupe ABP 501/ABP 501) contre 181 (Groupe Adalimumab/ABP 501). (81)

La proportion de patients ayant plus de 65 ans a été étudiée également et demeure relativement similaire d'un groupe à l'autre (47 contre 56). (81) Le sexe, l'ethnicité et l'origine géographique ne présentent également pas de différence significative entre les deux groupes. L'homogénéité des groupes est fondamentale pour évaluer de manière efficiente la similarité d'efficacité et de sécurité au long terme entre les deux traitements. (81)

Analyse des résultats d'efficacité

Pour cette étude, les critères d'efficacité suivants ont été analysés :

- L'ACR20, aux 4^e, 24^e, 48^e et 70^e semaines d'étude (81)
- Le DAS28-CRP, aux mêmes semaines (81)

D'après les résultats, les pourcentages d'ACR20 entre les deux groupes étaient très similaires pour toutes les analyses. (81) De même, le DAS28-CRP présentait des taux homogènes entre les deux groupes pour chaque analyse de l'étude. (81)

L'efficacité au long terme de l'ABP 501 chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde a bien été démontrée à travers ces résultats. (81)

Analyse des résultats de sécurité

Selon les résultats de l'étude, concernant les données de sécurité, 62% des patients continuant l'ABP 501 et 65% des patients ayant changé de traitement pour l'ABP 501 ont développé un événement indésirable au cours de l'étude. (81) Les taux observés en termes de survenue d'événements indésirables entre les deux groupes sont proches. Par exemple, la survenue d'Événement Indésirable Grave a concerné 25 patients dans le groupe ABP 501/ABP 501 contre 21 dans l'autre groupe. 37 patients sur 466 ont arrêté les prises d'ABP 501 et seulement 12 sont sortis d'étude. (81) Globalement, les résultats ont conclu en une sécurité à long terme de l'ABP 501 chez les patients atteints de psoriasis en plaque. (81)

Analyse des résultats d'immunogénicité

L'étude de l'immunogénicité est particulière ici car elle reprend les résultats d'immunogénicité de l'étude de phase 3 prouvant l'efficacité et sécurité de l'ABP 501 chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Ainsi, les résultats de cette étude distinguent les anticorps « pré existants » apparus lors de l'étude précédente et les anticorps « apparus » développés pendant l'étude en cours.

Selon le tableau ci-dessous, nous remarquons que le taux d'anticorps « apparus » (Developing) est plus bas que celui des anticorps « pré existants » (Preexisting) dans chacun des deux groupes. (81) L'ABP 501 est donc de moins en moins « immunogène » à long terme, avec ou sans interchangeabilité de traitement. (81) Les taux relevés d'anticorps entre les deux groupes sont relativement proches.

Measured Values

	ABP 501/ABP 501	Adalimumab/ABP 501
Participants Analyzed [Units: Participants]	229	237
Percentage of Participants Who Developed Antibodies to ABP 501 [Units: Percentage of participants]		
Preexisting Binding Antibody Positive	32.3	34.2
Preexisting Neutralizing Antibody Positive	5.7	8.9
Developing Binding Antibody Positive	21.8	14.8
Developing Neutralizing Antibody Positive	8.7	5.1

Figure 32 : Analyse de l'immunogénicité – Etude 20130258 (81)

Conclusion

Cette étude a été mise en place pour prouver l'efficacité et la sécurité à long terme de l'ABP 501 chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde de modérée à sévère, avec une réponse incomplète au méthotrexate. (80) En incluant uniquement les patients ayant reçu soit de l'ABP 501 soit de l'Adalimumab, l'étude permet en plus d'évaluer le switch de traitement entre l'Adalimumab et l'ABP 501. Les résultats en termes d'efficacité, sécurité et immunogénicité ont été tout aussi performants dans les deux groupes. (81) Le fait de changer de traitements n'affecte donc pas la sécurité du patient et l'efficacité du traitement au long terme. Avec ce dossier clinique complet, le promoteur peut envoyer sa demande d'AMM aux autorités de santé européennes compétentes.

4) Discussion

L'optimisation des essais cliniques sur les biosimilaires de façon à obtenir une AMM rapidement tout en ayant des résultats satisfaisants exige des actions à mettre en œuvre à chaque étape de l'essai clinique, de sa création à sa clôture.

Avant de mettre en place les essais cliniques, il est recommandé d'établir les plans de gestion des risques et plans de pharmacovigilance en amont de la soumission du dossier clinique aux autorités de santé.

Ces plans sont à rédiger en même temps que la conception du protocole, pour ainsi de façon parallèle évaluer les risques associés à l'efficacité et la sécurité du médicament biosimilaire.

La conception du schéma clinique est une étape primordiale pour le biosimilaire.

Le promoteur doit en effet choisir la stratégie la mieux adaptée possible en fonction du biosimilaire, de ses indications, de la prévalence de la maladie, des centres investigateurs qu'il souhaite impliquer etc...

La phase 2 est facultative et très souvent ôtée car elle a pour principal objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament chez un petit groupe de patients. Dans le cadre des biosimilaires, il est préférable de mettre en place un essai de phase 3, directement après les résultats de la phase 1. Cette phase 3 permettra d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire comparativement au biomédicament de référence.

De plus, un plus grand nombre de patients sera inclus ce qui engendrera un nombre de données cliniques conséquent sur le nouveau biosimilaire par rapport à une phase 2. Pour le recrutement de l'essai de phase 1 il est important de mettre en place une analyse de sécurité avec une revue des données chez un petit nombre de patients inclus de façon à poursuivre ou non l'étude. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent permettre d'inclure un grand nombre de patients tout en évitant des données de sécurité trop importantes (dépendantes des aspects démographiques (âge) et pathologiques des patients inclus (sévérité de la maladie)).

La mise en place d'essais cliniques en double aveugle est la meilleure solution pour éviter les biais et permettre une interprétation des résultats optimale.

La stratégie employée doit être en lien avec l'indication du biosimilaire. Si celui-ci possède plusieurs indications, il est recommandé d'en sélectionner une ou deux, puis de réaliser des essais cliniques après l'obtention de l'AMM dans les autres indications en cas de besoin.

Le choix des indications est déterminant du design de l'essai clinique. Il est conseillé pour un promoteur de sélectionner une indication avec une prévalence élevée d'une part pour couvrir un marché important et d'autre part pour remplir ses objectifs de recrutement. La durée totale de l'étude dépend également de l'indication choisie. Les doses et la durée de traitement doivent s'adapter en fonction de cette indication. Dans le cadre du développement clinique, il est préférable que la durée des essais soit la plus courte possible. Mais attention, les résultats d'études doivent répondre aux objectifs fixés par le protocole. Il est donc fondamental de respecter le temps nécessaire de traitement pour l'indication sélectionnée de façon à récolter des résultats les plus pertinents. De ces indications vont dépendre les critères d'efficacité de l'étude.

Par exemple, pour l'Arthrite Rhumatoïde, l'analyse de l'ACR20 est recommandée alors que pour le psoriasis en plaque c'est le PASI qui est vivement conseillé à mettre en œuvre. Connaître les différents critères d'efficacité d'une maladie donnée permet de gagner du temps dans la conception du protocole de l'essai clinique.

En outre, mettre en place des essais cliniques multinationaux (dont les pays et les centres sont sélectionnés en fonction de leur performance, de la prévalence de la maladie et de leur potentiel patients) permet d'une part de faire connaître le médicament biosimilaire dans le monde et à terme d'obtenir les autorisations de la FDA (aux Etats-Unis) et de l'EMA (en Europe) en même temps.

Le design choisi pour une étude de phase 3 demeure lui aussi important. Le but est de prouver la similarité d'efficacité et de sécurité entre le médicament biosimilaire et le biomédicament de référence. La stratégie d'interchangeabilité ou switch attire beaucoup les promoteurs car elle permet d'une part de renforcer l'efficacité et la sécurité du médicament biosimilaire et d'autre part, elle fournit des données pertinentes dont le médecin ou pharmacien peut se servir dans le cas où il déciderait de changer le traitement de son patient. Mais attention, cette stratégie implique des temps d'études plus longs et des problèmes d'attribution à un traitement donné en cas de développement d'anticorps anti-médicament.

Une des solutions à apporter à ces problèmes est de mettre en place une étude de phase 3 supplémentaire, dite en « open label extension » permettant d'une part d'évaluer l'efficacité et sécurité à long terme tout en mettant en place une stratégie d'interchangeabilité (les patients sous traitement de référence ont reçu le biosimilaire pendant l'étude d'extension).

Les études d'immunogénicité doivent être réalisées à chaque essai clinique, de la phase 1 à la phase 3. Dans le cas d'une extension, cette analyse en parallèle a d'autant plus d'intérêt

car elle compare les taux d'immunogénicité avant et après la réalisation de l'étude, sur une même population.

Si le promoteur rencontre des difficultés dans la conception de son essai clinique, il est recommandé d'envoyer une demande d'avis scientifique à l'ANSM. Il pourra ainsi effectuer une demande de réunion et poser jusqu'à 10 questions à l'autorité compétente qui lui apportera son aide et lui délivrera un avis.

Une fois la stratégie des essais cliniques définie, la prochaine étape consiste à bien sélectionner les centres investigateurs. Les critères de sélection sont multiples : le potentiel patient est nécessaire si le promoteur décide de mettre en place des essais à fort recrutement.

La performance du centre est également importante, elle est évaluée au travers de sa qualité et de son organisation pendant les essais cliniques. Le centre doit également posséder des locaux et équipements adaptés à l'étude et une équipe médicale qualifiée. Ces indicateurs sont également regardés pour tout essai clinique, mais pour les biosimilaires, ils sont beaucoup plus surveillés, le temps de l'essai va en dépendre.

Dès que le dossier clinique est complet, la soumission aux autorités compétentes locales (ANSM et CPP en France) doit s'effectuer rapidement. Ces autorités de santé peuvent en effet envoyer des questions avant d'autoriser l'essai clinique en France et cela peut ralentir le développement clinique du médicament biosimilaire.

Pendant l'essai clinique, il est recommandé de mettre en place des outils « rapides », de privilégier l'informatique (utiliser un cahier d'observation en ligne plutôt qu'un support papier, une procédure d'inclusion par IWRS, etc...). De même, ce type d'essai exige un suivi renforcé. Par exemple, les réunions entre l'équipe coordinatrice et les différents interlocuteurs de l'étude (équipe médicale, data-management, équipes terrains...) doivent avoir lieu par exemple toutes les semaines, les visites de monitoring doivent être rapprochées. Les prises de traitement par le patient doivent être surveillées. Des moyens peuvent être mis en œuvre pour renforcer ce suivi comme l'envoi d'SMS au patient avec la date de sa prochaine visite.

Enfin, la clôture de l'essai doit également se réaliser le plus vite possible. Une procédure spécifique de clôture des centres dans le cadre d'un essai sur un médicament biosimilaire pourrait être mise en place par les promoteurs d'études cliniques de façon à optimiser le temps de fermeture de chaque centre. Par exemple, multiplier les visites de monitoring à la fin de l'essai de façon à rassembler rapidement sur site les documents nécessaires à la clôture de celui-ci.

Les essais cliniques menés par AMGEN ® pour le biosimilaire AMGEVITA ® ont permis grâce notamment à une conception d'essais cliniques rigoureuse d'obtenir de bons résultats cliniques et l'Autorisation de mise sur les marchés européens et américains, avant ses concurrents.

Cependant, nous avons pu remarquer certaines limites comme par exemple la présence de patients perdus de vue et/ ou sortis d'étude venant diminuer le nombre de patients pour les analyses finales. De plus, les demandes d'AMM auraient pu se faire plus tôt (avant la phase 3 d'extension en rallongeant par exemple la durée de la première étude de phase 3).

Dans cette optique, voici ci-dessous le plan d'essais cliniques que je proposerai dans le cadre du développement du biosimilaire d'un AC monoclonal pour une pathologie dont la prévalence est semblable à celle de la Polyarthrite Rhumatoïde (1 personne sur 100).

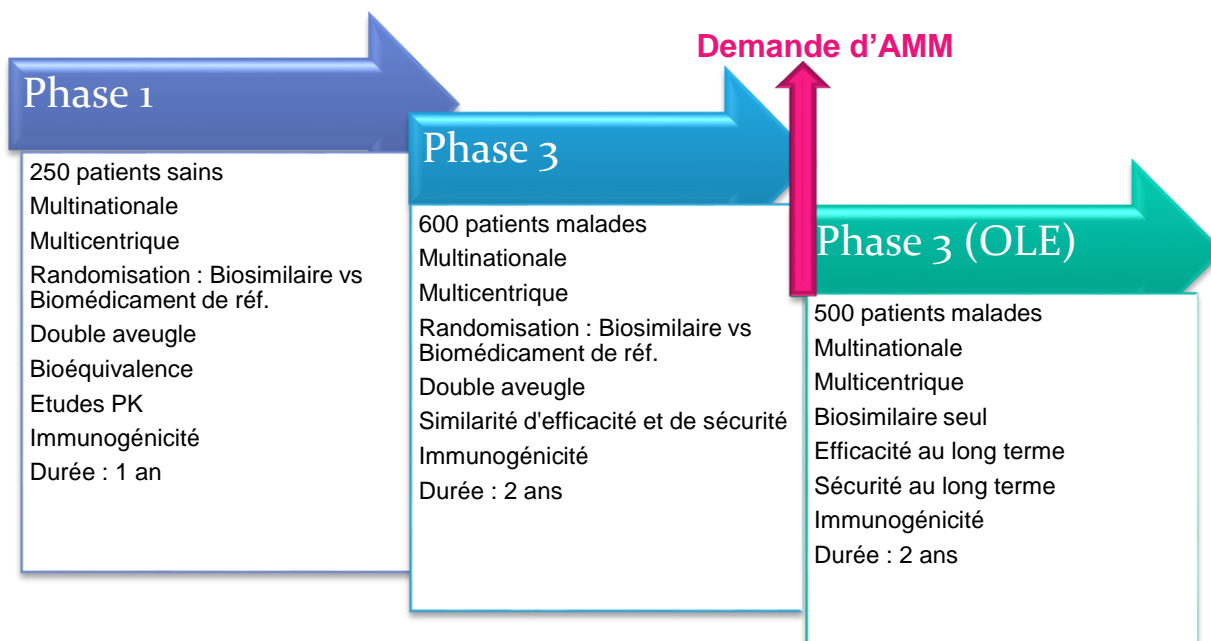


Figure 33: Proposition de plan d'essais cliniques pour un médicament biosimilaire de type Anticorps Monoclonal - Héloïse CARTIAUX, Septembre 2017

Ce plan d'essais cliniques pour un médicament biosimilaire :

- Commencerait par un essai clinique de phase 1, multicentrique, multinational (ouvert en Amérique du Nord et en Europe), évaluant la bioéquivalence du biosimilaire chez des patients adultes sains. Des études pharmacocinétiques et d'immunogénicité seraient mises en place. La durée d'étude est prévue pour 1 an et 250 patients sont attendus.

- Se poursuivrait par un essai clinique de phase 3, multicentrique, multinational (ouvert en Amérique du Nord et en Europe), évaluant la similarité d'efficacité et de sécurité du biosimilaire en comparaison avec le biomédicament de référence. Des études de sécurité, d'efficacité et d'immunogénicité comparatives seraient réalisées. La durée d'étude s'élèverait à 2 ans.
- Se terminerait par un essai clinique de phase 3, qui serait l'extension de l'essai clinique précédent. Il inclurait 500 des 600 patients prévus, et évaluerait l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité au long terme du biosimilaire seul. L'étude durerait 2 ans.

Par rapport au schéma clinique d'Amgevita ® pour l'arthrite rhumatoïde, les estimations de recrutement ont été gonflées de manière à obtenir un nombre de patient élevé après avoir ôté les patients sortis d'étude et/ou inclus à tort. La durée d'étude du 1^{er} essai clinique de phase 2 a été allongée, afin de récolter des données pertinentes à moyen terme.

En effet, les demandes d'AMM en Europe (EMA) et aux Etats Unis (FDA) s'effectueraient juste après celui-ci. Une étude d'extension serait mise en place en parallèle de façon à récolter des données cliniques sur le long terme.

CONCLUSION

Depuis une dizaine d'années, les médicaments biosimilaires ont fait leur apparition sur le marché européen. (82) Ces protéines hautement similaires à leur principes représentent de véritables enjeux économiques, tant pour les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé que les patients. Ils résultent en effet d'un développement moins coûteux par rapport à un médicament expérimental et permettent de réduire les dépenses de santé grâce à un prix plus abordable que le biomédicament de référence.

Une mise sur le marché le plus rapidement possible est donc primordial, compte tenu de la concurrence directe importante d'une part, et d'un accès aux soins plus vite d'autre part. Dans cette optique, les laboratoires pharmaceutiques ont mis au point des développements cliniques optimisés dont l'objectif est de réduire la durée des essais cliniques tout en fournissant des résultats pertinents de bioéquivalence, efficacité, sécurité et immunogénicité cliniques, exigés dans les directives européennes de l'EMA. (33)

La conception des essais cliniques a alors un rôle important à jouer. Plusieurs stratégies sont élaborées et testées. La mise en place d'essais cliniques multinationaux, à fort recrutement, en double aveugle, sans essai de phase 2, dans des indications sélectionnées en intégrant des stratégies d'interchangeabilité paraissent alors, aujourd'hui, les meilleurs éléments en termes de rapidité et de pertinence de résultats pour obtenir une autorisation de mise sur le marché à la fois en Europe et aux Etats-Unis.

Cependant, la réussite d'un essai clinique sur un biosimilaire ne réside pas seulement dans la conception de son essai. Un essai clinique rapide et efficace dépend aussi de la performance des centres investigateurs et des équipes dédiées, d'utilisation d'outils et procédures adaptés ou encore d'une surveillance clinique renforcée jusqu'à sa clôture.

Enfin, l'autorisation de mise sur le marché n'est finalement qu'une étape dans le lancement du médicament biosimilaire sur le marché. Entre temps, ce dernier est impliqué dans des procédures économiques, politiques, administratives et juridiques pouvant retarder son accessibilité. La réglementation européenne pourrait alors voir son rôle d'acteur central renforcé, facilitant ainsi le lancement sur le marché de ces nouvelles solutions thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **ANSM**, Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? *ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*. 2016. p. 1.
- [2] **AMGEN**, Glossaire terminologique [En ligne] 2016. [Citation : 29 août 2017] http://www.amgen.ch/french/patients/glossaire_terminologique_cliniques.html
- [3] **ANSM**, Qu'est-ce qu'un essai clinique ? [En ligne] 2017. [Citation : 28 août 2017] [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1).
- [4] **THERMOFISHER SCIENTIFIC**, Protein Glycosylation. [En Ligne] (s.d.) [Citation : 28 août 2017] <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/protein-glycosylation.html#/legacy=www.piercenet.com>.
- [5] **STAS, LASTERS**, Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique. [En Ligne] 25 décembre 2009. [Citation : 28 août 2017] http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6754/MS_2009_12_1070.html.
- [6] **ANSM**, Glossaire relatif aux essais cliniques. [En Ligne] 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques/>
- [7] **ALEXANDRE**, Principes de Pharmacocinétique. [En Ligne] 18 mai 2015. [Citation : 28 août 2017] https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/desc/J_ALEXANDRE_Notions_PK_de_base.pdf
- [8] **CRACOWSKI**, Une introduction à la pharmacodynamie. [En Ligne] 2016. [Citation : 28 août 2017] https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Cracowski_DESC_2016_1.3.pdf
- [9] **ANSM**, Organisation de la pharmacovigilance nationale. [En Ligne] 2017. [Citation : 28 août 2017] [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
- [10] **SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE**, Insuline. [En Ligne] 2016. [Citation : 28 août 2017] <http://www.societechimiquedefrance.fr/insuline.html>
- [11] **PFIZER**, « Les biosimilaires en 10 questions ». [En Ligne] s.d. [Citation : 28 août 2017] http://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/les_biosimilaires_en_10_questions.pdf
- [12] **ANSM**, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. [En Ligne] 3 mai 2016 [Citation : 28 août 2017] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
- [13] **JURITRAVAIL**, Article L5121-1 du Code de la santé publique. [En Ligne] 1^{er} juillet 2017. [Citation 6 septembre 2017] <http://www.juritravail.com/codes/code-sante-publique/article/L5121-1.html>
- [14] **Ministère des Solidarités et de la Santé**, Qu'est-ce qu'un médicament ? [En Ligne] 27 septembre 2016. [Citation 28 août 2017] <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- [15] **COMMISSION EUROPEENNE**, « Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires ». 2013. p. 7.

- [16] **DRUGBANK**, Insulin Human. [En Ligne] 8 août 2017 [Citation : 28 août 2017] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00030>
- [17] **HAUTE AUTORITE DE SANTE**, Maladie de Fabry Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne] novembre 2010 [Citation : 28 août 2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf
- [18] **DRUGBANK**, Agalsidase beta. [En Ligne] 17 août 2016 [Citation : 28 août 2017] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00103>
- [19] **CHU ROUEN NORMANDIE**, Facteurs de coagulation sanguine. [En Ligne] 3 septembre 2017 [Citation : 6 septembre 2017] <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/facteurs-de-la-coagulation-sanguine>
- [20] **WIKIPEDIA**, Coagulation factor VIII. [En Ligne] 15 juillet 2009 [Citation 28 août 2017] https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Coagulation_factor_VIII_3CDZ.png
- [21] **NCBI PUBMED**, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces the production of cytokines in vivo. [En Ligne] mars 2000 [Citation 28 août 2017] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792294>
- [22] **DRUGBANK**, Filgrastim. [En Ligne] 31 mai 2017 [Citation : 28 août 2017] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00099>
- [23] **CENTRE DIDACTIQUE BIOTECH**, Anticorps monoclonaux : attaque des anticorps contre le cancer. [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>
- [24] **PROTEIN DATA BANK**, Trastuzumab Fab complexed with Protein L and Protein A fragments. [En Ligne] 6 novembre 2013 [Citation : 28 août 2017] <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=4hkz>
- [25] **WIKIBANK**, Héparine. [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] <http://www.wikiwand.com/fr/H%C3%A9parine>
- [26] **SANDOZ**, Sandoz met à profit son expertise technologique et son savoir-faire pour accroître l'offre de soins dans le secteur des médicaments de pointe. [En Ligne] 4 août 2016 [Citation : 28 août 2017] <http://www.sandoz.fr/produits/biosimilaires/fabrication.shtml>
- [27] **AMGEN BIOSIMILARS**, the Power of Biologics. [En Ligne] 2017 [Citation : 28 août 2017] <http://www.amgenbiosimilars.com/the-basics/the-power-of-biologics/>
- [28] **PFIZER FRANCE**, Comprendre les Biosimilaires en 3 minutes. [En Ligne] 28 juin 2016 [Citation : 28 août 2017] <https://www.youtube.com/watch?v=6wQwAlukBkY>
- [29] **EMA**, Biosimilars in the EU. [En Ligne] 2017 [Citation : 28 août 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
- [30] **BIOSIMILAIRES**, Liste des biosimilaires. [En Ligne] 2013 [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilaires.com/liste-des-biosimilaires>

- [31] **AFMPS** Biosimilaires. [En Ligne] 29 août 2017 [Citation : 07 septembre 2017] https://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/Biosimilaires
- [32] **COMMISSION EUROPEENNE**, « Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires ». 2013. p. 12.
- [33] **EMA**, Multidisciplinary : biosimilar. [En Ligne] 2017. [Citation : 28 août 2017] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp
- [34] **REYNIER MAUD**, Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires. Sciences pharmaceutiques. <dumas-01113833> [En Ligne] 2014. [Citation : 28 août 2017] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01113833/document>
- [35] **ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**, Pharmacovigilance Planning E2E [En Ligne] 18 novembre 2004. [Citation : 28 août 2017] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf
- [36] **ANSM**, Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) [En Ligne] 01 juin 2015. [Citation : 28 août 2017] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e555b29ab27c1b7d4ab901512ac8a686.pdf
- [37] **LEGIFRANCE**, Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain [En Ligne] 01 février 2017. [Citation : 28 août 2017] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545400&dateTexte=20170201>
- [38] **ANSM**, Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique auprès de l'ANSM [En Ligne] octobre 2012. [Citation : 28 août 2017] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cade34c49fff2d89e7f679051e29581e.pdf
- [39] **COMMISSION EUROPEENNE**, Règlement (CE) N°726/2004 du Parlement Européen et du 31 mars 2004 [En Ligne] 05 juin 2013. [Citation : 28 août 2017] https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
- [40] **LE PEN, CLAUDE**, Les Biosimilaires en 15 questions [En Ligne] avril 2014. [Citation : 28 août 2017] <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
- [41] **FONDS DE RECHERCHE SOCIETE ET CULTURE**, Le Code de Nuremberg [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5
- [42] **FONDS DE RECHERCHE SOCIETE ET CULTURE**, Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [En Ligne] 27 juin 2014 [Citation : 28 août 2017] http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Declaration_Helsinki_2013.pdf/bbd74fa1-a232-40d6-9468-cf405129d1d8
- [43] **CHU TOULOUSE**, Loi Huriet-Serusclet [En Ligne] août 2000. [Citation : 28 août 2017] <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>

[44] **DIRECTION DE L'INFORMATION LEGALE ET ADMINISTRATIVE**, Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [En Ligne] août 2000. [Citation : 28 août 2017] <http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-9-aout-2004-relative-politique-sante-publique.html>

[45] **LEGIFRANCE**, Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine [En Ligne] 17 juin 2016. [Citation : 28 août 2017] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=4053E8CCC8C3119FB22ABDCD22C8C5D2.tpdila18v_3?cidTexte=JORFTEXT000032719520&categorieLien=id

[46] **COMMISSION EUROPEENE**, Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 [En Ligne] 30 avril 2004. [Citation : 28 août 2017] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_fr.pdf

[47] **AMGEN, Céline CANDE – Expert Scientifique Régional Biosimilaires**, Boulogne-Billancourt, 28 juin 2017

[48] **LEEM**, Les médicaments génériques, des copies conformes [En Ligne] 05 mai 2011. [Citation : 28 août 2017] <http://www.leem.org/article/les-medicaments-generiques-des-copies-conformes-0>

[49] **KOLOPP-SARDA, Nathalie**, Les immunoglobulines et leurs fonctions [En Ligne] octobre 2009. [Citation : 28 août 2017] http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf

[50] **INNATE PHARMA**, Une technologie de référence : les anticorps monoclonaux [En Ligne] 14 janvier 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://innate-pharma.com/fr/portefeuille/technologie-reference-anticorps-monoclonaux>

[51] **INFOCANCER**, Les Anticorps Monoclonaux [En Ligne] 10 avril 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html>

[52] **AMGEN, Céline CANDE – Expert Scientifique Régional Biosimilaires**, Boulogne-Billancourt, 25 août 2017

[53] **EMA**, Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. [En Ligne] 23 mai 2012. [Citation : 28 août 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf

[54] **PHARMACOMEDICALE**, Anti-TNF Alpha. [En Ligne] 20 juillet 2017. [Citation : 28 août 2017] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

[55] **HAS**, Commission de la transparence – AVIS Adalimumab [En Ligne] 05 mai 2010. [Citation : 28 août 2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf

[56] **EMA**, Humira, Résumé des Caractéristiques du Produit [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

[57] **VIDAL**, Adalimumab – Mécanisme d'action [En Ligne] 21 septembre 2015. [Citation : 28 août 2017] <https://www.vidal.fr/substances/22520/adalimumab/>

[58] **PHARMACODIA**, Adalimumab [En Ligne] 2016. [Citation : 28 août 2017] http://en.pharmacodia.com/web/drug/1_685.html

[59] **BIOSIMILAR NEWS**, Boehringer Ingelheim starts clinical study on interchangeability between its adalimumab biosimilar candidate and Humira [En Ligne] 28 juillet 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/boehringer-ingelheim-starts-clinical-study-on-interchangeability-between-its-adalimumab-biosimilar-candidate-and-humira>

[60] **BIOSIMILAR NEWS**, Sandoz proposed biosimilars adalimumab and infliximab accepted for regulatory review by the European Medicines Agency [En Ligne] 01 juin 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/sandoz-proposed-biosimilars-adalimumab-and-infliximab-accepted-for-regulatory-review-by-the-european-medicines-agency>

- [61] **BIOSIMILAR NEWS**, Coherus announces positive Phase III results for Humira biosimilar candidate [En Ligne] 20 janvier 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/coherus-announces-positive-phase-iii-results-for-humira-biosimilar-candidate>
- [62] **BIOSIMILAR NEWS**, Pfizer announces results of the comparative study for PF-06410293, a potential Humira biosimilar [En Ligne] 12 janvier 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/pfizer-announces-results-of-the-comparative-study-for-pf-06410293-a-potential-humira-biosimilar>
- [63] **BIOSIMILAR NEWS**, Momenta Pharmaceuticals announces positive Phase 3 results for proposed Humira biosimilar [En Ligne] 01 décembre 2016. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/momenta-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-results-for-proposed-humira-biosimilar>
- [64] **BIOSIMILAR NEWS**, FDA approves Amgen's adalimumab biosimilar [En Ligne] 25 septembre 2016. [Citation : 28 août 2017] <http://www.biosimilarnews.com/fda-approves-amgens-adalimumab-biosimilar>
- [65] **EMA**, AMGEVITA – Résumé des Caractéristiques du Produit [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137167/anx_137167_fr.pdf
- [66] **PUBMED HEALTH**, Adalimumab-atto (By injection) [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0028315/>
- [67] **ANSM**, Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour huit nouveaux médicaments : retour sur la réunion de janvier 2017 du CMP – Point d'Information [En Ligne] 02 février 2017. [Citation : 28 août 2017] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-huit-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-janvier-2017-du-CHMP-Point-d-Information>
- [68] **PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE 20110217 – Document interne AMGEN®**
- [69] **SYNOPSIS** – Etude 20110217 [En Ligne] 18 avril 2013. [Citation : 28 août 2017] <http://www.amgentrials.com/amgen/studylist.aspx?productid=24>
- [70] **COLLIS**, Pharmacology [Février 2010]. [Citation : 2 septembre 2017] p.6
- [71] **SYNOPSIS** – Etude 2012062 [En Ligne] 21 mai 2015. [Citation : 28 août 2017] <http://www.amgentrials.com/amgen/studylist.aspx?productid=24>
- [72] **PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE 20120262 – Document interne AMGEN®**
- [73] **CLINICALTRIALS.GOV**, Efficacy and Safety of ABP 501 Compared to Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis [En Ligne] 06 septembre 2017. [Citation : 06 septembre 2017] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970475?term=ABP+501&draw=1&rank=2>
- [74] **BOUADDI et. al.**, Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde.[En Ligne] 2012. [Citation : 28 août 2017] http://www.smr.ma/revue_n7/dossier4.pdf
- [75] **SYNOPSIS** – Etude 2012063 [En Ligne] 22 juillet 2015. [Citation : 28 août 2017] <http://www.amgentrials.com/amgen/studylist.aspx?productid=24>
- [76] **PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE 20120263 – Document interne AMGEN®**
- [77] **WORLD HEALTH ORGANIZATION**, Global report on Psoriasis [En Ligne] 2016. [Citation : 28 août 2017] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf
- [78] **CLINICALTRIALS.GOV**, Study to Compare Efficacy and Safety of ABP 501 and Adalimumab (HUMIRA®) in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [En Ligne] 06 septembre 2017. [Citation : 06 septembre 2017] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970488?term=ABP+501&draw=1&rank=3>

[79] RICHARD M-A, Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. [En Ligne] 2012. [Citation : 28 août 2017] <http://www.em-consulte.com/en/article/675910>

[80] PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE 20130258 – Document interne AMGEN ®

[81] CLINICALTRIALS.GOV, Long-term Safety and Efficacy of ABP 501 in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis [En Ligne] 13 mars 2017. [Citation : 06 septembre 2017] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02114931?term=ABP+501&draw=1&rank=1§=X012456&view=results#all>

[82] BADINA Juliette, 10 ans de biosimilaires en Europe. [En Ligne] Juin 2016. [Citation : 28 août 2017] http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1614.html

Textes réglementaires cités et employés :

- Article L.5111-1 du code de la Santé Publique
- Article L5121-1 du Code de la Santé Publique
- Directive E2E de l'ICH
- Article 3 de l'Arrêté du 2 décembre 2016, relatif au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique
- Règlement CE n°726/2004 du 31/03/2004
- Code de Nuremberg
- Déclaration d'Helsinki
- Loi Huriet-Serusclat n°88-1138 du 20 décembre 1988
- Loi de Santé Publique du 9 août 2004
- Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé
- Directive 2004/27/CE
- Réglementations européennes relatives aux médicaments biosimilaires (EMA) :
 - o CHMP/437/04 Rev. 1 : Similar biological medicinal product, publiée le 29 octobre 2014
 - o EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, publiée le 9 janvier 2015
 - o CHMP/BWP/247713/2012: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, publiée le 3 juin 2014
 - o EMA/CHMP/BMWP/31329/2005: Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues), publiée le 22 février 2006
 - o EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1: Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins, publiée le 24 novembre 2016
 - o EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1: Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, publiée le 11 mars 2015
 - o EMA/CHMP/BMWP/652000/2010: Similar biological medicinal products containing interferon beta, publiée le 6 mars 2013
 - o EMA/CHMP/BMWP/403543/2010: Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues, publiée le 15 juin 2012
 - o EMA/CHMP/BMWP/301636/08: Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, publiée le 14 avril 2010
 - o CHMP/BMWP/671292/2010, Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone, publiée le 6 mars 2013

- EMA/CHMP/BMWP/94528/2005: Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues), publiée le 22 février 2006
- EMA/CHMP/BMWP/101695/2006: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues, publiée le 19 juillet 2007
- CPMP/ICH/5721/03, ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products, publiée le 1er juin 2005
- EMA/CHMP/BMWP/14327/2006: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, publiée le 13 décembre 2007
- EMA/CHMP/BMWP/86289/2010: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, publiée le 15 juin 2012

Table des matières

Remerciements.....	2
Abréviations	3
Glossaire.....	4
Sommaire	5
Introduction	6
Première partie : Généralités sur les médicaments biosimilaires.....	7
1) Définitions	7
a. Médicament	7
b. Médicament biologique ou biomédicament.....	7
c. Médicament biologique similaire dit « biosimilaire »	10
d. Médicament bio-identique.....	10
e. Médicament générique	10
2) La fabrication d'un médicament biosimilaire	10
a. Les étapes de fabrication.....	10
b. Quelles sont les différences entre un médicament biologique de référence et son médicament biosimilaire ?.....	11
3) Le développement d'un médicament biosimilaire	12
a. Comprendre le médicament biologique de référence	12
b. Comment prouver la biosimilarité ?	13
4) Etat des lieux des biosimilaires en France.....	14
5) Aspects réglementaires.....	16
a. Réglementation Européenne sur les médicaments biosimilaires.....	16
b. Réglementation Française sur les médicaments biosimilaires	17
c. Réalisation de Plan de développement : gestion des risques et pharmacovigilance	17
d. Soumission du dossier clinique.....	18
e. Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique auprès de l'ANSM	19

f. Etablissement d'un dossier AMM.....	19
g. Pharmacovigilance	20
h. Mise en place de groupes de travail	20
6) Le marché des biosimilaires.....	21
Deuxième partie : La mise en place d'essais cliniques, partie essentielle et nécessaire pour le lancement d'un Médicament biosimilaire sur le marché.....	
1) Pour un médicament biologique.....	22
a. Phases cliniques.....	22
b. Règlementation.....	23
2) Pour un médicament biosimilaire	24
a. Phases cliniques.....	24
b. Autres types d'études cliniques	25
3) Et pour les génériques ?	26
4) En résumé.....	26
Troisième partie : Analyse des essais cliniques portant sur un Anticorps Monoclonal Biosimilaire- Exemple d'AMGEVITA ®, médicament biosimilaire d'HUMIRA ®.....	
1) Présentation du biosimilaire AMGEVITA®.....	27
a. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal ?.....	27
b. Quelles sont les exigences de l'EMA pour les biosimilaires d'anticorps monoclonaux ?.....	29
c. Qu'est-ce qu'Amgevita ?.....	30
2) Méthode.....	33
3) Analyse des essais cliniques d'Amgevita, contribuant à son autorisation sur le Marché Européen.....	33
a. Quelles stratégies mettre en place ?	34
b. Analyse des essais cliniques sur l'APB 501 – Amgevita ®.....	35
4) Discussion.....	57
Conclusion	62

Bibliographie	63
Table des figures et illustrations	72
Table des annexes	73

TABLE DES FIGURES ET ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure 3D de l'Insuline humaine (16).....	8
Figure 2: Structure 3D de l'Alpha-galactosidase (18).....	8
Figure 3: Schématisation 3D du facteur VIII de coagulation (20).....	8
Figure 4: Structure 3D du Filgrastim, analogue du Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (22)	8
Figure 5: Structure 3D du trastuzumab, anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein (24)	9
Figure 6: Structure 3D de l'Héparine (25)	9
Figure 7: Comparaison des masses moléculaires entre médicaments synthétisés chimiquement et biomédicaments (27)	9
Figure 8: Les étapes de fabrication d'un médicament biologique et d'un médicament biosimilaire (28)	11
Figure 9: Variabilité structurale entre une protéine et ses protéines biosimilaires (29)	12
<i>Figure 10: Principales étapes du développement d'un médicament biosimilaire</i>	<i>13</i>
Figure 11: Les différents types de comparabilités demandées dans le développement d'un médicament biosimilaire	14
Figure 12: Principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France, selon le rapport de l'ANSM du 3 mai 2016 (12).....	15
Figure 13: Médicaments biologiques dont les brevets sont tombés ou tomberont entre 2013 et 2022, d'après le rapport de l'ANSM du 3 mai 2016 (12)	16
Figure 14: Les quatre phases de la recherche clinique, Héloïse CARTIAUX, 2015	22
Figure 15: Les différentes phases cliniques pour un médicament biosimilaire, Héloïse CARTIAUX, Septembre 2017	24

Figure 16: Tableau récapitulatif des exigences cliniques pour les médicaments biologiques, les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques.....	27
Figure 17: Structure d'un anticorps monoclonal (50)	28
Figure 18: Méthode de production des anticorps monoclonaux via des hybridomes - Kohler et Milstein, 1975 (23)	28
Figure 19: Mécanisme d'action de l'Adalimumab (58).....	32
Figure 20: Etats des lieux de quelques biosimilaires d'Humira® (59) (60) (61) (62) (63) (64)	32
Figure 21: Organisation des essais cliniques portant sur l'APB 501	36
Figure 22: Organisation de la randomisation de l'étude de phase 1 sur l'ABP 501, selon le plan d'analyse statistique de l'étude	37
Figure 23: Tableau de résultats - Participants de l'étude. Etude 20120262. (73)	44
Figure 24: Résultats de sécurité de l'étude 20120262 (73).....	44
Figure 25: Analyse des résultats d'efficacité de l'étude 20120262 - Critère DAS28-CRP. (73)	45
Figure 26: Analyse d'efficacité - étude 20120262 - critère : ACR20. (73)	46
Figure 27: Analyse de l'immunogénicité. Etude 20120262. (73).....	46
Figure 28: Résumé des différents bras de traitement pour l'étude 20120263. (78)	49
Figure 29: Résumé des inclusions et des patients sortis d'étude - Etude 20120263 (78)..	50
Figure 30: Analyse de l'immunogénicité - Etude 20130263 (78).....	52
Figure 31: Analyse du recrutement et des patients sortis d'étude - Etude 20130258 (81) .	54
Figure 32: Analyse de l'immunogénicité - Etude 20130258 (81).....	56
Figure 33: Proposition de plan d'essais cliniques pour un médicament biosimilaire de type Anticorps Monoclonal - Héloïse CARTIAUX, Septembre 2017	60

TABLE DES ANNEXES

Annexe I : Liste des réglementations européennes relatives aux médicaments biosimilaires, fixées par l'EMA

Annexe II : Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique à l'ANSM

ANNEXE I :
Liste des réglementations
européennes relatives aux
médicaments biosimilaires, fixées
par l'EMA

Overarching biosimilar guidelines

Guidelines

- ▶ Similar biological medicinal products
- ▶ Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues
- ▶ Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

Product-specific biosimilar guidelines

Guidelines

- ▶ Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)
- ▶ Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins
- ▶ Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues
- ▶ Similar biological medicinal products containing interferon beta
- ▶ Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues
- ▶ Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins
- ▶ Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone
- ▶ Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)

Reflection papers

- ▶ Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon alpha

Other guidelines relevant for biosimilars

Guidelines

- ▶ Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues
- ▶ ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products
- ▶ Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins
- ▶ Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use

ANNEXE II :

Demande d'avis scientifique ou
d'aide méthodologique auprès de
l'ANSM

Demande d'avis scientifique ou d'aide méthodologique auprès de l'ANSM

Objectifs

L'avis scientifique a pour but d'aider à la mise à disposition rapide des patients de nouveaux médicaments en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologie, de populations cibles et de traitements existants

L'avis rendu tient compte des obligations réglementaires et des recommandations existantes. L'avis ne modifie pas la responsabilité de la firme concernant le développement de son produit.

1. Généralités

Les demandes d'avis scientifique sont facultatives ; elles sont basées sur un libre choix de la firme et de l'ANSM :

- La firme est libre de demander ou non un avis.
- L'ANSM est libre d'accepter ou de refuser une demande.

En France, les avis scientifiques ne font l'objet d'aucune redevance. Les objectifs mentionnés plus haut nous commandent de donner la priorité aux médicaments innovants et /ou répondant à un besoin thérapeutique non couvert, et/ou développés par des petites structures peu habituées au contexte technico-réglementaire Européen et à ses exigences en matière d'évaluation

D'une manière générale, l'avis, fondé sur les informations fournies par la firme préalablement à la rencontre, est donné en fonction des connaissances scientifiques les plus récentes et sans préjuger des évolutions et des développements futurs ; le contexte médical peut évoluer et une approche autre que celle qui a été recommandée peut s'avérer pertinente. En conséquence, l'avis rendu n'est, ni pour la firme, ni pour l'ANSM, un engagement formel pour le développement du produit concerné.

Toutefois, tout changement majeur dans le programme de développement du produit devra être justifié au moment du dépôt de la demande d'AMM.

2. Domaines d'application

Les avis scientifiques et les conseils méthodologiques pour les protocoles sont utiles lorsqu'il n'existe pas de recommandations nationales ou Européennes et/ou lorsqu'une firme choisit, sur la base d'arguments probants, de ne pas suivre les recommandations existantes dans son programme de développement.

Les réunions d'avis scientifiques permettent de répondre à des questions spécifiques portant sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité de médicaments en développement dans tous les domaines de la médecine, dans l'optique de s'assurer que les données qui seront présentées dans le dossier de demande d'AMM seront conclusives. Il n'est pas du domaine de l'avis scientifique de fournir une évaluation préalable des données.

Les questions portant sur les démonstrations de bénéfice significatif dans le contexte des désignations des médicaments orphelins peuvent faire partie des demandes.

Un avis scientifique national peut permettre d'identifier les points les plus importants à approfondir lors d'un éventuel avis Européen auprès de l'EMA.

3. Quand une firme peut-elle faire une demande d'avis scientifique ?

- **Au cours du développement d'un médicament**
Ceci quelque soit le stade de développement. L'avis scientifique sera plus bénéfique pour la firme s'il existe des données (au moins préliminaires) d'efficacité et de sécurité.
- **Après l'obtention d'AMM**
Pour discuter des engagements spécifiques auprès des autorités, par exemple de nouvelles indications.

La demande ne sera pas prise en compte si

- La firme a déjà obtenu un avis scientifique de l'EMA
- Le rapporteur et le co-rapporteur du dossier de demande d'autorisation sur le marché ont déjà été désignés par le CHMP
- La demande d'AMM est en cours d'évaluation

4. Déroulement d'un avis scientifique

L'avis scientifique est une réunion au cours de laquelle la firme présente

- le contexte de sa demande
- les questions posées
- Sa position sur chaque question, avec un bref rappel de l'argumentaire qui soutient cette position

L'ANSM apporte son point de vue argumenté sur chacune des questions.

Une réunion d'avis scientifique dure environ une heure, aussi convient-il de prévoir une durée maximale de 20 minutes pour la présentation qui devra se concentrer sur les éléments clefs de la démonstration, pour laisser le maximum d'espace à la discussion.

Il est également nécessaire de sélectionner une liste restreinte de questions (au maximum 10, en fonction de l'importance de chacune) permettant d'être conclusif dans le temps imparti.

5. Etapes de la procédure et documents à fournir

5.1 La firme envoie une Lettre de demande

Cette lettre matérialise la demande, faite par courrier ou par mail. Elle doit comporter les éléments suivants :

- les caractéristiques du produit, nom commercial (si existe) ou nom de code, DCI et mécanisme d'action (très bref), nom du laboratoire .
- la ou les indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) et le contexte d'utilisation envisagé
- une justification de la demande d'avis scientifique, expliquant pourquoi les réponses aux questions posées ne sont pas dans les guidelines Européens ou ICH existants, ou pourquoi la firme décide de ne pas suivre ces guidelines.
- La liste détaillée des questions posées à l'ANSM (10 au maximum);
- 10 propositions de dates pour la réunion (soit 20 plages de demi-journées), pour permettre de définir rapidement une date convenant à tous les participants et experts sollicités.
Attention, les réunions ne peuvent se tenir la semaine du Scientific Advice Working Party, ni celle du CHMP à l'EMA (dates précisées sur le site internet de l'EMA)

5.2 L'ANSM envoie une convocation

Pour une réunion d'environ une heure dans ses locaux, à l'une des dates proposées par la firme.

A défaut d'avoir réussi à définir une date consensuelle, de nouvelles propositions de dates seront demandées à la firme.

5.3 La firme envoie un Document de synthèse,

Ce « briefing document » doit nous parvenir 3 semaines avant la date arrêtée pour la réunion

Il comporte :

- Le contexte : caractéristique du produit, indication thérapeutique
- La pathologie/population cible/indication(s)
- La problématique soulevée
- L'historique / données préalables disponibles
- Les questions, la position de la firme et l'argumentaire proposé pour chaque question
- La brochure investigateur

5.4 La firme envoie les éléments de la présentation

Au minimum 3 jours avant la réunion

6. La réunion d'avis scientifique

6.1 Participants à la réunion

- Représentants de la firme et experts invités par la firme, si nécessaire
- Experts internes et/ou externes, invités par l'ANSM. La demande d'un avis scientifique implique l'acceptation de la firme de la sollicitation possible d'experts par l'ANSM.

6.2 Déroulement de la réunion

La firme présente son projet (présentation informatique voir 6.4) sur une durée de 20 minutes minimum, Cette présentation est une synthèse des données du dossier de rencontre (voir 6.3) centrée sur les questions et positions de la firme.

Suite à cette présentation, une discussion s'engage sur les questions de la firme, puis une synthèse de l'avis de l'ANSM est réalisée pour chaque question.

Pour des raisons pratiques et de temps, certaines questions pourront être regroupées par thème/problématique lors de la discussion, il n'y aura ainsi pas forcément une réponse par question.

L'ANSM, vu le caractère prospectif de ces avis scientifiques, n'aura pas forcément un avis sur toutes les questions, ou pourra alerter sur le risque d'opinions divergentes des différentes Agences Nationales au sein de l'Union Européenne ; une orientation vers un avis scientifique Européen pourra alors être conseillée.

6.3 La firme envoie une proposition de Compte rendu de la réunion

Ces minutes sont attendues dans les 2 semaines suivant la réunion.

Il s'agit d'un document qui doit suffire seul à prendre connaissance de l'avis et suivra donc le même plan que celui du document de synthèse soumis au moment de la demande :

- rappel du produit, du mécanisme d'action, indications thérapeutiques
- pathologie/population cible/
- problématique soulevée justifiant la demande d'avis
- questions, et, pour chaque question,
 - a) résumé de la position argumentée de la firme (très concis)
 - b) réponse de l'ANSM

Ce document doit être concis et ne pas dépasser quelques pages.

Après agrément sur nos propositions de corrections, le compte rendu est ensuite approuvé et officiellement validé par l'ANSM puis retourné à la firme.

7. Calendrier

Les délais d'organisation de la réunion dépendent de la disponibilité des experts identifiés et de la file d'attente. De manière générale, la réunion se tient dans les deux mois suivant la demande.

Le nombre de réunions est limité à 6 à 8 par mois pour des raisons pratiques, puisque s'étalant sur 2 semaines, ce délai peut être plus long.

8. Contacts

Pour la demande initiale, adresser votre courrier ou mail à :

Caroline Auriche - Responsable Avis scientifiques
Direction de l'évaluation
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM)
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex, France
Tel - 00 33 1 55 87 34 60
Fax - 00 33 1 55 87 33 32
e-mail: caroline.auriche@ansm.sante.fr

En mettant en copie :

François Cuenot
ANSM
Direction de la stratégie et des affaires internationales
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex, France
e-mail : innovation@ansm.sante.fr

SPECIFICITES ET IMPACTS DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR UN MEDICAMENT BIOSIMILAIRE EN FRANCE

Les **biosimilaires** représentent une réelle opportunité tant pour les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé que les patients. La mise sur le marché rapide d'un **biosimilaire** est la promesse économique d'une réduction des dépenses de santé. L'objectif est d'obtenir l'**Autorisation de Mise sur le Marché** le plus rapidement possible, en prenant en compte les **exigences de l'EMA**.

Une des solutions est d'optimiser les **essais cliniques** de façon à ce qu'ils soient les plus courts possibles tout en délivrant des données cliniques pertinentes. Ce mémoire fait état des **stratégies de conception** d'essais cliniques employées en prenant l'exemple de 4 études cliniques menées sur l'**anticorps monoclonal biosimilaire AMGEVITA®**.

Ces **essais cliniques multinationaux à fort recrutement** dans lesquels des **méthodes d'interchangeabilité** ont été minutieusement employées lui ont permis d'être autorisé en premier sur les marchés européens et américains. Cependant, l'analyse de leur design et leurs résultats admettent d'en tirer des axes d'amélioration comme l'augmentation du recrutement afin de réduire le pourcentage des patients perdus de vue ou sortis d'étude, ou encore l'allongement d'une étude de phase III pour demander l'**AMM** plus rapidement.

Mots clés : **biosimilaires, autorisation de mise sur le marché, exigences de l'EMA, essais cliniques, stratégies de conception, anticorps monoclonal, multinationaux, fort recrutement, méthodes d'interchangeabilité.**

SPECIFICITIES AND IMPACTS OF CLINICAL RESEARCH ON A BIOSIMILAR MEDICINE IN FRANCE

Biosimilars offer a real opportunity for both pharmaceutical laboratories, healthcare professionals and patients. A quick placing on the market, for a biosimilar, represents an economical promise reducing health expenditures. The aim consists in obtaining **marketing authorization** as fast as possible, taking in account **EMA's requirements**.

One way to achieve this could be by optimizing **clinical trials**: making them shorter ensuring also relevant clinical data. This report describes **clinical trials conception strategies** taking 4 clinical trials of the monoclonal antibody biosimilar AMGEVITA®, as an example.

These **multinational** and **high recruiting clinical trials** within **interchangeability methods** were employed carefully have taken AMGEVITA® to reach European and American marketing authorizations before all its competitors. However, the analysis of their different designs and results leads to options for improvement. For example, increase the recruitment to reduce the percentage of patients lost to follow-up and out of the study or extend the period of a phase III study to apply for a **marketing authorization** faster.

Keys words: **biosimilars, marketing authorization, EMA's requirements, clinical trials, conception strategies, monoclonal antibody, multinational, high recruiting, interchangeability methods.**