



Médicaments issus de la biotechnologie / Biosimilaires au Maroc : aspect économique et réglementaire

Medicines derived from biotechnology / Biosimilars in Morocco: economic and regulatory aspect

Jihane Ifezouane¹, Fadoua Berdi¹, Soufiane El Marrakchi², Jamal Lamsaouri¹

¹ Laboratoire de chimie thérapeutique. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat - Maroc

² La Direction du Médicament et de la Pharmacie Rabat - Maroc

Correspondance à :
Jihane IFEZOUANE
jihane.ph@gmail.com

Historique de l'article :
Reçu le 15 février 2020
Accepté le 20 mars 2020

RÉSUMÉ

Les biomédicaments permettent un meilleur accès au traitement spécialement pour les affections de longue durée (cancer, diabète, maladie de sang,...) leur marché représente un enjeu important pour l'industrie pharmaceutique. Les brevets de certains biomédicaments arrivent déjà à échéance, ouvrant la voie à d'autres fabricants pour mettre sur le marché des produits dits biosimilaires qui sont moins chers que les biomédicaments de référence et ils peuvent ainsi représenter une source d'économie importante pour les système de santé. Les processus de développement et de fabrication de ces biosimilaires sont plus complexes et plus coûteux que ceux des génériques de médicaments chimiques et expliquent en dernier lieu les grandes différences de prix entre ces deux types de médicaments. Les biosimilaires ne peuvent pas être exactement identiques aux biomédicaments de référence mais ils ont un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité similaire à celui-ci, et la démonstration de la similarité nécessite de nouveaux essais précliniques et cliniques. Au Maroc, un nouveau décret vient poser un cadre réglementaire garantissant l'autorisation de produits comparables à la référence, sûrs et efficaces. Toutefois, la question de l'interchangeabilité reste posée dans la mesure où ces produits présentent des variabilités de l'un à l'autre.

Mots-clés : Biosimilaires - Biomédicaments -Modèle économique - réglementation- Interchangeabilité.

ABSTRACT

Biologics allow better access to treatment, especially for long-term conditions (cancer, diabetes, blood disease, etc.). Their market represents an important stake for pharmaceutical industry. Patents for certain biomedicines are already expiring, opening up the path to other manufacturers to market so-called biosimilars that are cheaper than the reference biologics and can thus represent a significant source of savings for health systems. The development and manufacturing processes of these biosimilars are more complex and more expensive than those of generic chemical drugs and ultimately explain the large price differences between these two types of drugs. Biosimilars may not be exactly the same as the reference biomedicines, but they have a similar quality, efficacy and safety profil, and demonstrating the similarity requires further preclinical and clinical trials. In Morocco, a new decree lays down a regulatory framework guaranteeing the authorization of products comparable to the reference, safe and effective. However, the question of interchangeability remains posed insofar as these products have variabilities from one to the other.

Keywords: Biosimilars - Biomedicines - Economic model - regulation - Interchangeability.

INTRODUCTION

Les médicaments biologiques, ou biomédicaments, ont profondément bouleversé la prise en charge de nombreuses pathologies pour lesquelles il n'y avait pas de soins. Leur particularité repose sur leur substance active, produite par un organisme vivant, grâce à la biotechnologie.

Lorsqu'un biomédicament perd son brevet de protection, il peut être copié et on obtient donc un médicament biologique dit « similaire » ou « biosimilaire », semblable au médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé.

Ceci permet d'augmenter le nombre d'options thérapeutiques mises à la disposition des patients. L'accroissement de prescription de ces biosimilaires constitue, en outre, un enjeu important pour notre système de santé.

ASPECT ECONOMIQUE RELATIF AUX BIOMEDICAMENTS

Au niveau mondial en termes de vente on parle de milliards d'Euro, les ventes de biomédicaments se sont envolées et sont passées de 78 milliards de dollars en 2006 à 179 milliards en 2014, et devraient atteindre les 300 milliards en 2020, pour représenter près d'un tiers du marché pharmaceutique mondial. Leur croissance sera deux fois plus rapide que celle de ce dernier [1].

Au sein de cette nouvelle génération de médicaments, les anticorps monoclonaux destinés au traitement du cancer et des maladies auto-immunes (sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde...) se sont octroyé la part du lion, à hauteur de 31 %. Les protéines recombinantes elles représentent 26 % de parts de marché (facteur de coagulation contre l'hémophilie, insulines contre le diabète, hormones de croissance), puis ensuite en troisième position viennent les vaccins avec 17 % [2] (figure 1).

Pour citer l'article :

Ifezouane J. Médicaments issus de la biotechnologie / biosimilaires au Maroc : aspect économique et réglementaire. *Batna J Med Sci* 2020;7:10-14.

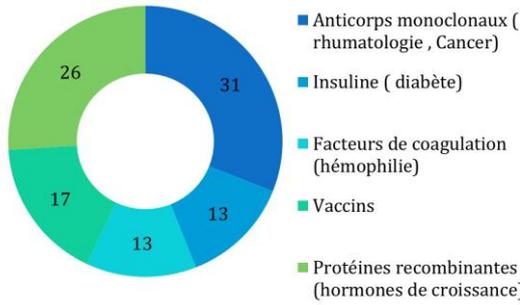


Figure 1. Part de marché des biomédicaments par application (%).

et D'après l'IMS Health, parmi les dix médicaments qui génèrent les plus gros chiffres d'affaires au monde en 2017, on trouve 5 biomédicaments (figure 2).

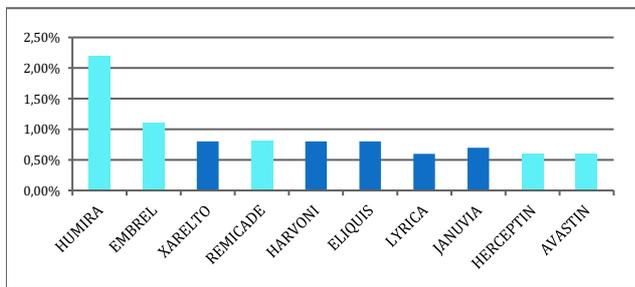


Figure 2. Les 10 médicaments les plus vendus dans le monde en 2017 [3].

Plusieurs études réalisées sur le marché du biomédicament prévoient une poursuite du fort développement de ce marché dans les années à venir, et une forte augmentation de la part de marché des "copies" de médicaments biologiques, qu'on appelle aussi biosimilaires.

MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : DEFINITION

Le biosimilaire est défini comme médicament similaire au médicament biologique de référence et non pas sa copie identique comme c'est le cas pour le générique, car le biosimilaire ne peut pas être exactement identique au biomédicament de référence à cause de la variabilité naturelle de la source biologique ou du procédé de fabrication propre à chaque fabricant.

Par conséquent, un plus grand nombre d'études est nécessaire pour l'approbation réglementaire du médicament biosimilaire que pour le médicament générique afin de garantir que les petites différences n'influencent ni la sécurité ni l'efficacité.

PRODUCTION ET DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES

Le tableau 1 compare le développement et les caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires. Il nous montre les différences qui existent entre un générique et un biosimilaire concernant leur production et leur développement. Pour mieux comprendre les différences dans les processus de développement et donc les coûts engendrés, il faut se

Tableau 1. Principales différences entre le biosimilaire et le générique [4]

Caractéristiques	Générique	Biosimilaire
Production	Synthèse chimique	Synthèse biologique ADN recombinant
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique
Circuit réglementaire	Court-Dossier simplifié bibliographique	Europe: guidelines pour l'enregistrement des biosimilaires
Dossier	Etudes de biodisponibilité (Bioéquivalence)	Essais cliniques (phases I & III)
Temps de développement	3 ans	6 à 9 ans
Coûts estimés	2 à 4 millions €	150 à 300 millions €
Dénomination	DCI + nom fabricant ou nom commercial suivi du suffixe "Ge"	DCI du produit princeps
Substituabilité	Totale	Limitée

rappeler que les entreprises voulant développer des médicaments biologiques ou mettre au point des biosimilaires doivent avoir des compétences bien spécifiques en biotechnologie. Cela représente un investissement ultra conséquent qui n'est pas nécessaire pour la production d'un médicament générique. La difficulté majeure qui entre en compte lors de l'expiration du brevet d'un biologique de référence est que le procédé de fabrication n'est pas dévoilé lors de la tombée dans le domaine public. Cela implique de la part des fabricants de biosimilaires de développer eux-mêmes leurs propres procédés de production. Cette démarche est longue et très coûteuse. En effet, si le médicament générique classique nécessite seulement 2 à 4 millions d'euros et trois ans de développement, le biosimilaire nécessite quant à lui 150 à 300 millions d'euros et presque neuf années de développement [5].

Tous ces éléments font que le développement des biosimilaires est beaucoup plus lourd que celui des génériques, et expliquent en dernier lieu les grandes différences de prix entre ces deux types de médicaments.

En effet, les génériques sont en moyenne 70 % moins chers que les traitements princeps, mais pour les biosimilaires l'objectif est beaucoup moins ambitieux, car on ne s'attend qu'à une baisse de prix de l'ordre de 15 à 25 %.

PROCÉDÉ DE FABRICATION DES BIOMEDICAMENTS [6] [7]

Il est de toute évidence bien plus complexe de produire des médicaments biologiques (biomédicaments, biosimilaires) que de fabriquer un médicament d'origine chimique (princeps ou générique).

Cette complexité de la production réside dans le fait qu'il faut que l'on fasse produire cette protéine par un organisme vivant.

Étapes de production d'un médicament biologique :

Concrètement, cela se passe dans de grandes usines et se déroule en quatre étapes :

- Identifier l'ADN qui va permettre de coder pour la protéine d'intérêt, ce gène va être inséré par clonage moléculaire dans les cellules qui serviront pour la production. C'est ce qu'on appelle la création par génie génétique de la lignée cellulaire dans laquelle sera assurée la production.

- Effectuer une culture des cellules à grande échelle dans des bioréacteurs et une synthèse du principe actif par les cellules
- Isoler et purifier la molécule d'intérêt : par le biais d'une succession d'étapes de filtration et de chromatographie en phase liquide
- Mise en forme pharmaceutique du biomédicament : formulation (mise en forme) et conditionnement.

C'est un processus qui est long et qu'à un moment donné on a recours à des phénomènes chimiques qui sont faciles à contrôler mais aussi à des systèmes cellulaires vivants (bactéries, levures, végétaux, etc.) qui sont moins fiables et reproductibles que les méthodes chimiques et qui peuvent modifier de façon mineure les processus de fabrication et entraîner un changement important des caractéristiques cliniques prévues.

C'est pour cela qu'on dit que le procédé n'est pas séparable du produit : « *the process is the product* ». D'où tout l'intérêt d'avoir un processus de vérification, de très nombreux contrôles tout au long des étapes de la fabrication et dans le cas de développement de biosimilaire de vérifier que le produit obtenu correspond à la molécule que l'on voulait copier.

REGLEMENTATION DES BIOSIMILAIRES EN EUROPE

La directive 2004/27/CE pose une définition du biosimilaire : « Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

Ainsi, la réglementation européenne a prévu une voie d'accès au marché sur la base d'une AMM spécifique pour les biosimilaires. En effet, les produits de haute technologie sont soumis à la procédure centralisée lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché instituée par le règlement (CE) n° 726/2004.

Cette procédure est gérée et coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et plus particulièrement par le Comité des médicaments à usage humain qui est chargé de l'évaluation et de l'examen des données du dossier. De cette procédure débouche une autorisation de mise sur le marché unique qui est valable dans tous les États membres et présente, entre autres, l'avantage d'un accès direct au marché de l'Union européenne.

D'après cette directive européenne, Le dossier d'AMM doit être structuré comme pour tout médicament, selon le modèle CTD d'harmonisation globale mis en place par « l'International Conference on Harmonisation » (ICH), avec 5 modules des documents démontrant la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et repose principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence.

L'EMA demande que le module 1 et le module 2 ,qui est un résumé des modules 3, 4 et 5, soient complet, Et aussi le module qualité soit complet et comporte en plus un exercice de comparabilité entre le médicament revendiquant le statuts de bio similaire et la référence. Par contre les modules non

clinique et clinique pourront être réduits et basés sur l'exercice de comparabilité seulement.

La directive européenne est appuyée par des notes explicatives, appelées également lignes directrices, spécifiques aux biosimilaires (Figure 1)

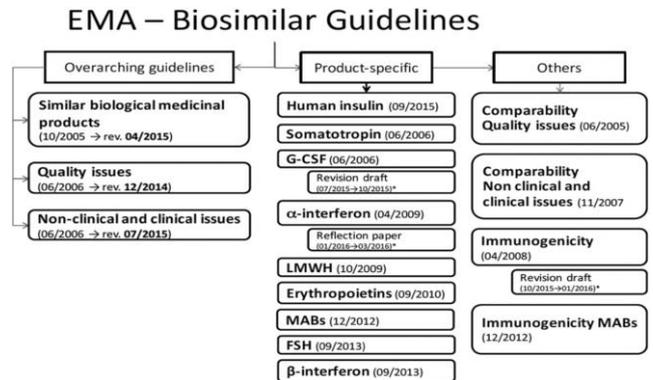


Figure 1. Système de lignes directrices de l'Agence européenne des médicaments pour l'approbation des biosimilaires [8].

Elles sont parmi les plus détaillées et les plus rigoureuses pour ce qui est du développement des biosimilaires et sont utilisées comme modèle de référence dans de nombreux pays [8].

L'évolution rapide de l'environnement réglementaire européen grâce à l'expérience acquise et aux avancées scientifiques, a permis d'assurer la continuité d'accès en Europe à des médicaments biosimilaires de qualité pour les patients. Qu'en est-il pour le Maroc ?

REGLEMENTATION DES BIOSIMILAIRES AU MAROC

Au Maroc, on assiste à une augmentation des dépôts de dossiers des médicaments issus de la biotechnologie en vue de l'octroi de l'AMM, 55 spécialités biosimilaires sont ainsi aujourd'hui autorisées et/ou commercialisées sur le marché national . C'est le cas de filgrastim, l'érythropoïétine, l'insuline et le dernier infliximab dont le brevet est tombé dans le domaine public en 2014 ce qui a conduit à l'arrivée de son biosimilaire, au Maroc en 2015; sous le nom de REMSIMA [9].

24 produits se déclarant biosimilaires sont en évaluation à la Direction des médicaments et de la pharmacie pour une AMM [9].

Tableau 2. Biosimilaires en cours d'enregistrement à la DMP.

	DCI	NBRE DEMANDES	PRÉSENCE D'UN AUTRE BIO SIMILAIRE	PRÉSENCE DE LA SPÉCIALITÉ DE RÉFÉRENCE
2018	TRASTUZUMAB	6	Oui	Oui
	INSULINE GLARGINE	1	Oui	Oui
	BEVACIZUMAB	2	Oui	Oui
	INTERFERON BETA-1A	1	Non	Oui
	ERYTHROPIETINE Hum Rec	2	Oui	Oui
2019	ADALIMUMAB	2	Non	Oui
	TRASTUZUMAB	2	Oui	Oui
	EPOETINE ALFA	4	Oui	Oui
	PEGFILGRASTIM	1	Oui	Non
	ADALIMUMAB	3	Non	Oui
TOTAL		24		

Actuellement, tous ces biomédicaments présents au Maroc sont importés et disposent donc déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans leurs pays d'origine.

Par ailleurs, et pour la première fois au Maroc, un nouveau décret (Décret n°2-14-841 du 5 août 2015) qui s'inspire de la réglementation européenne, est venu poser un cadre réglementaire pour les nouveaux produits pharmaceutiques, comme les médicaments d'origine biologique et leurs biosimilaires.

Ce nouveau décret ainsi que la circulaire 15 DMP/00 ont défini la qualité du dossier de demande d'enregistrement et des éléments de dépôt [10]. Ils ont aussi apporté plusieurs nouveautés menant à plus de transparence et d'égalité dans le traitement par l'administration des dossiers déposés par les laboratoires. Parmi ces apports on peut citer :

Apports du décret [11]

Dépôt du dossier sous format CTD (document technique commun)

Etude de recevabilité : l'étape de recevabilité a été introduite par le nouveau décret. Durant cette étape, l'administration vérifie la complétude et l'authenticité des éléments déposés sous un délai de 60 jours.

Précision des délais pour le Ministère de la Santé et pour les établissements pharmaceutiques industriels (EPI)

Procédure accélérée pour l'octroi de l'AMM : Pour un médicament présentant un intérêt majeur de santé publique lié à sa disponibilité et/ou à son accessibilité, le Ministre de la Santé peut appliquer une procédure accélérée après avis de la Commission Nationale sur les médicaments de référence et sur les biosimilaires.

Le nouveau décret pose pour la première fois un cadre réglementaire pour le Biosimilaire. En effet, le dossier de demande d'AMM repose principalement sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments, l'un étant le médicament de référence, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré « biosimilaire » au médicament de référence. La comparaison porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique et toxicologique (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance) selon les directives de l'OMS et de l'ICH concernant les biosimilaires.

Le PGR est une nouvelle exigence réglementaire : les biosimilaires nécessitent une surveillance accrue. Désormais, pour le lancement d'un nouveau biosimilaire sur le marché, le laboratoire fabricant doit présenter aux autorités sanitaires un Plan de gestion de risques (PGR) Ce plan se doit d'explicitier le dispositif à mettre en place pour minimiser les risques et anticiper un éventuel effet indésirable.

Aussi, des textes d'application concernant les biosimilaires ont été élaborés : Circulaire N°041 DMP/2016 du 26 Avr 2016 «Exigences spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biosimilaires».

Interchangeabilité

En effet, Le générique étant bioéquivalent au médicament princeps, sa substitution dans la plupart des pays se fait automatiquement. Par contre le biosimilaire ne bénéficie pas du même statut, et la possibilité de substitution n'est pour l'instant pas autorisée pour le biosimilaire dans la plupart des pays et ça c'est à cause de plusieurs risques.

Dont le plus important est l'immunogénicité , en effet L'EMA considère que des changements fréquents dans les molécules administrées peut augmenter l'immunogénicité avec des risques d'effets négatifs sur la sécurité et/ou l'efficacité des produits.

Un autre argument s'opposant à une substitution automatique est le souci de traçabilité, qui est essentiel pour analyser la cause de toute réaction indésirable d'un médicament. On constate qu'il y a un manque d'harmonisation dans le monde en ce qui concerne la façon dont différents pays ou régions abordent l'interchangeabilité des biosimilaires.

C'est notamment le cas en Europe, où les décisions liées à l'interchangeabilité ou à la substituabilité des médicaments biosimilaires et des princeps biologiques sont prises à un niveau national. Il y'a des pays qui ont opté pour une législation contre la substitution comme l'Espagne, l'Irlande, la suède, et d'autres qui l'ont autorisé explicitement comme la France ou les pharmaciens sont autorisés à substituer un biologique par son biosimilaire si c'est une prescription initiale et que le prescripteur en est informé.

Aux États-Unis, Jusqu'au jour d'aujourd'hui, la FDA n'a toujours pas réglé les problèmes liés à l'interchangeabilité puisque la démonstration de la biosimilarité au biomédicament de référence reste difficile à prouver. Au Canada, Health Canada ne considère pas les biosimilaires comme étant interchangeable et ne permet pas donc la substitution automatique. L'Australie, actuellement ne permet pas la substitution mais peut l'envisager à l'avenir. Au Japon l'interchangeabilité et la substitution automatique est fortement déconseillée [12]. Au Maroc, il n'y a pas de recommandations spécifiques, il y' a encore un vide et un manque d'informations concernant l'utilisation des biosimilaires.

CONCLUSION

Cette approche biosimilaire semble, cependant, complexe au vu de l'état actuel des connaissances et des recommandations en perpétuelle évolution.

Le peu de consensus international sur la quantité de données cliniques demandée pour leurs mises sur le marché ne favorise pas une vision claire sur l'interchangeabilité des biosimilaires.

Néanmoins, l'Europe par son activité précoce dans le domaine réglementaire des biosimilaires et ses différentes expériences s'impose comme leader.

Au Maroc, avec l'arrivée des biosimilaires au marché national, il semble donc judicieux d'appliquer la nouvelle réglementation et de suivre son évolution afin de garantir l'autorisation de produits comparables à la référence, sûrs et efficaces.

Ce décret vient donc pour clarifier la procédure de demande d'AMM, apporter transparence et fluidité, formaliser les pratiques existantes et combler le vide réglementaire. Tout cela, dans le but ultime de favoriser l'accès rapide des patients marocains aux médicaments produits comparables à la référence, sûrs et efficaces.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. World Preview 2015 Outlook to2020 -EvaluatePharma. [Internet]. [consulté le 8 Jan. 2020]. Disponible <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>
2. EvaluatePharma WorldPreview 2013 Outlook_to2018 [Internet]. [consulté le 10 Jan. 2020]. Disponible sur: http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmald/images/EvaluatePharma_World_Preview_2013_Outlook_to_2018.pdf
3. IQVIA LEEM Bilan économique édition 2018 [Internet]. [consulté le 8 Jan. 2020]. Disponible sur: www.leem.org/sites/default/files/250719-BilanEco2019_6.Pdf
4. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. [Internet]. 2014 [consulté le 11 Jan. 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
5. Duffaud M. Les enjeux des biosimilaires, du modèle économique à la valorisation. Sciences pharmaceutiques. 2015. ffdumas-01172631f
6. Mepha. Biosimilaires: Opportunités thérapeutiques grâce à une nouvelle génération de médicaments [Internet]. [consulté le 8 Jan. 2020]. Disponible sur: http://www.mepha.ch/Documents/Biosimilaires/Laienbrosch_F.pdf
7. Fabrication des biomédicaments [Internet]. Hospira. [consulté le 9 Jan. 2020]. Disponible sur: http://www.hospira.fr/fr/about_hospira/biologics/biologics_manufacture/index
8. L. Pasina et al. Biological agents and biosimilars: Essential information for the internist / European Journal of Internal Medicine 2016; 33:28–35.
9. Lakhilili W., Pharmacien Evaluateur LNCM-DMP, Séminaire sur les biosimilaires à l'hôpital : enjeux thérapeutiques et économiques, Rabat, Novembre 2019.
10. Ministère de la santé, Circulaire 15 DMP/00 relative au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, Rabat, 2016.
11. Royaume du Maroc, Décret n° 2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, bulletin officiel 6388, Rabat, 2015.
12. Thèse : Audrey Denarie. Médicaments biologiques et biosimilaires : comment aborder l'interchangeabilité ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. ffdumas-02176856f

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

