

Biosimilaires : un nouveau cadre légal plus favorable au développement

A compter de novembre 2005, les médicaments biologiques similaires pourront bénéficier d'une procédure centralisée et abrégée d'autorisation de mise sur le marché. Barbara Bertholet, avocate associée, Adamas, revient sur les textes communautaires applicables pour partie dès aujourd'hui et sur le nouveau cadre légal qui se mettra en place à compter de novembre 2005.

La chute dans le domaine public ces dernières années de plusieurs brevets portant sur des médicaments biologiques n'a pas encore entraîné en Europe la mise sur le marché de produits biosimilaires. Le nombre de demandes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments biologiques similaires en cours de traitement est également limité. Ceci s'explique à la fois par des raisons techniques et économiques, mais aussi réglementaires, en l'absence de cadre légal clairement défini jusqu'à récemment. En effet, le Règlement communautaire du 22 juillet 1993 a établi une procédure communautaire de délivrance d'autorisation de mise sur le marché de certains médicaments biologiques confiée à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Mais la Directive 2001/88/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain n'a, pour sa part, évoqué les médicaments biologiques que de manière extrêmement succincte, sans même mentionner l'existence de médicaments biologiques similaires et le régime qui devait leur être appliqué.

Cette lacune a été comblée par l'adoption en 2003, puis en 2004, de plusieurs textes communautaires, lesquels ont modifié la directive de 2001 sur de nombreuses dispositions, notamment en ce qui concerne les médicaments biologiques et biologiques similaires. Le premier apport de ces textes est d'avoir créé une terminologie harmonisée et défini certaines notions essentielles. Ainsi le médicament biologique, qui n'avait pas été défini légalement, est-il dorénavant clairement mentionné comme :

« Un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. (1) »

Le législateur communautaire est également venu consacrer la définition donnée par la cour de justice des communautés européennes à la notion de médicament générique, jusqu'à maintenant désigné sous la dénomination de « médicament essentiellement similaire ». Un générique est donc :

« Un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence, et dont la bio-équivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. (2) »

Enfin, si aucun de ces textes ne précise la notion de biogénériques, la Directive 2001/83/CE modifiée les désigne sous la dénomination de « médicaments biologiques similaires (3) ».

Le second apport de ces textes est de formuler le cadre réglementaire des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments biologiques similaires. La difficulté réside dans le fait que ce cadre est défini par un texte législatif modifié (la directive de 2001) qui pose les principes applicables dans le corps du texte même et les modalités pratiques dans une Annexe 1 à ce texte, chacune de ces deux parties ayant été modifiée par deux directives différentes.



**« A compter
du 31 octobre 2005,
les biosimilaires
bénéficieront
d'une procédure
abrégée et complétée
en application
de textes harmonisés »**

Or la chronologie d'adoption de ces directives fait que l'Annexe 1 a été modifiée par une directive de 2003 aujourd'hui applicable (4) avant que ne soient modifiés les articles du corps de la directive de 2001 par une directive de 2004 qui n'est pas encore applicable.

La première partie du cadre réglementaire applicable aujourd'hui est donc constituée par les nouvelles dispositions de l'Annexe 1 de la directive instituant un code communautaire des médicaments à usage humain, telles que modifiées par la directive du 25 juin 2003.

Cette annexe détaille les exigences de présentation des informations scientifiques et techniques et des documents qui doivent être fournis à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 10 de la directive de 2001.

L'Article 8 définit le contenu du dossier complet que doit fournir le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament, lequel comprend l'ensemble des résultats des essais biologiques, toxicologiques et cliniques.

L'Article 10 dispense quant à lui de la fourniture de ces essais les médicaments essentiellement similaires (5), disposition qui bénéficie principalement aux médicaments génériques. Il est à noter que cet Article 10 de la directive de 2001, qui institue le principe du bénéfice d'une procédure abrégée aux médicaments essentiellement similaires, n'évoque pas l'existence et le sort des médicaments biologiques similaires (6).

La nouvelle Annexe 1 envisage le cas des médicaments biologiques similaires et leur consacre un sous chapitre spécifique. Elle précise ainsi que les données à fournir pour démontrer la bio-équivalence des médicaments essentiellement similaires (génériques) selon la procédure abrégée peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Elles doivent être complétées par des données supplémentaires appropriées, « en particulier le profil toxicologique et clinique », dans le but de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques.

Plus précisément, la démarche à suivre est la suivante: « Lorsqu'un médicament biologique qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données », ce demandeur doit fournir « des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appro-

priées » dont « le type et la quantité [...] sont déterminés au cas par cas ».

L'absence de précision du contenu de cette obligation s'explique par les caractéristiques différentes de chaque médicament concerné et par la complexité inhérente à la nature des médicaments biologiques.

Elle est toutefois susceptible de laisser le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché dans l'expectative face à l'inconnu. C'est la raison pour laquelle, aux fins de prévisibilité et dans une optique scientifique et de sécurité, le texte prévoit que cette appréciation au cas par cas se fera par application des « principes généraux [...] traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné, publiées par l'Agence » [européenne des médicaments].

L'Agence européenne a depuis lors émis un certain nombre de lignes directrices concernant les médicaments biologiques similaires, dont la plus récente date du 16 novembre 2004 (7).

Cette première partie du cadre légal réglementaire peut être aujourd'hui suivie par un demandeur d'autorisation de mise sur le marché pour un biosimilaire en se fondant sur l'Article 10 1) a) iii) de la directive de 2001, quoique celui-ci n'évoque pas le cas des médicaments biologiques similaires (8).

Harmonisation autour d'une procédure centralisée et simplifiée

C'est la deuxième partie du cadre réglementaire, laquelle a vocation à s'appliquer après transposition par les Etats au plus tard le 30 octobre 2005, qui modifiera l'article 10 de la directive de 2001 en y ajoutant notamment un Article 10.4 consacré aux médicaments biologiques similaires.

Le Parlement européen et le Conseil ont ainsi adopté la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, laquelle modifie la directive de 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en certains de ses articles.

Les nouvelles dispositions suivantes ont ainsi été insérées à l'Article 10.4:

« 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 pré-cliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des

Notes

(1) Article 3.2.1.1 de la partie I de l'Annexe 1 de la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2003/63/CE.

(2) Article 10.2 b de la Directive 2001/83/CE tel que modifié par la Directive 2004/27/CE

(3) Partie II point 4 de l'Annexe 1 de la Directive 2001/83/CE tel que modifié par la Directive 2003/63/CE et Article 10.4 de la nouvelle rédaction de l'Article 10 de la Directive 2001/83/CE tel que modifié par la Directive 2004/27/CE.

(4) Directive 2003/63/CE du 25 juin 2003 transposée en droit interne par l'Arrêté 2004-04-23 du 23 avril 2004 publié au J.O. du 20 mai 2004, page 8960.

(5) Les médicaments essentiellement similaires seront désignés sous le terme « génériques » dans la nouvelle rédaction de l'Article 10.1 issu de la Directive 2004/27/CE.

(6) Ce sera la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 qui y procédera en modifiant la rédaction de l'Article 10 et en y ajoutant un Article 10.4.

(7) Voir lignes directrices disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments : www.emea.eu.int; *Guideline on similar biological medicinal products*, CHMP/437/04.

(8) Voir notamment la ligne directrice éditée par l'Agence européenne le 16 novembre 2004 (précité en note n° 7).

Notes

(9) La Directive 2004/27/CE a pour l'heure été transposée très partiellement par deux décrets des 29 juillet 2004 et 18 février 2005, lesquels n'ont pas transposé les dispositions commentées dans la présente étude.

(10) Article 10.6 de la Directive 2004/27/CE, dit amendement « BOLAR »

(11) Règlement CE N° 726/2004 du 31 mars 2004 – Article 90 et annexe.

(12) Cette compétence exclusive par le biais d'une procédure centralisée avait été instituée préalablement par le Règlement 2309/93 du 22 juillet 1993 et a été étendu par le Règlement N° 726/2004 du 31 mars 2004.

(13) Bien que non cités expressément dans le Règlement 726/2004, les médicaments biosimilaires sont soumis à la procédure centralisée par la référence faite en son Article 6.1 à l'Article 10 de la Directive 2001/83/CE.

► données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'Annexe 1 et les lignes détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis. »

Cet article consacre le principe du bénéfice de la procédure abrégée pour les médicaments biologiques similaires, laquelle toutefois, compte tenu de la nature de ces médicaments, doit être plus complète que pour les médicaments similaires standards (les génériques). Cet article renvoie pour le détail de son application au texte d'ores et déjà applicable de la nouvelle Annexe 1 et se réfère expressément aux lignes directrices détaillées établies par l'Agence visées à cette même Annexe I.

Les principes posés par ce nouvel Article 10.4 et les modalités de leur mise en œuvre détaillée dans la nouvelle Annexe 1 seront donc après transposition, et au plus tard à compter du 31 octobre 2005, en parfaite adéquation.

La transposition dans le droit national français d'autres dispositions de cet Article 10 modifié par la directive de 2004 (9) apportera des modifications complémentaires à l'état du droit actuel, lesquelles ont vocation pour certaines à favoriser le développement des médicaments similaires.

En effet, l'Article 10.6, une fois transposé, permettra au futur demandeur d'une autorisation de mise sur le marché relative à un médicament dont la spécialité de référence est encore couverte par un brevet d'effectuer l'ensemble des actes nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sur les territoires encore protégés en s'ap-

puyant sur cette base légale (10). Enfin, l'entrée en vigueur à compter du 20 novembre 2005 du Règlement communautaire du 31 mars 2004 (1) étendra (12) la compétence exclusive de l'Agence européenne des médicaments pour la délivrance d'autorisations de mise sur le marché de produits de haute technologie, et notamment de médicaments biologiques et biosimilaires (13), ce qui permettra une harmonisation et facilitera les démarches à entreprendre.

Le cadre légal est maintenant en place. Il ne reste plus qu'à se lancer, ce qui nécessite pour les sociétés souhaitant commercialiser à terme des médicaments biosimilaires de disposer de moyens techniques, scientifiques et économiques considérables nécessaires à ces produits complexes.

Barbara BERTHOLET
ADAMAS
Avocate associée

Bibliographie - monographies et articles :

- Arthur D. LITTLE - Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique – Etude commandée par le LEEM, disponible sur le site www.adlittle.fr
- Suzette KOX - « Papers - The saga of the legal framework for biogenics in Europe, publié dans *Journal of generic Medicines*, vol. 2 n° 2 - janvier 2005
- Nicolas ROSSIGNOL - « The EU Regulatory environment for biosimilars : today's picture and future prospects », publié dans *Journal of generic Medicines* – Vol. 2, n° 2 - janvier 2005

Remerciements à :

- Suzette KOX, directeur des affaires scientifiques de l'EGA (EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATIONS).

REPÈRES

ExonHit reçoit l'accréditation pour un brevet essentiel dans le domaine des biopuces

« Cette annonce consolide fortement notre leadership dans le profilage génomique, et positionne ExonHit comme un partenaire incontournable dans le domaine de la conception et de l'utilisation des biopuces », annonce Bruno Toqué, président d'ExonHit. La biotech parisienne, spécialisée dans la découverte

pharmaceutique, vient en effet de recevoir de la part de l'Office américain des brevets un brevet de produit décrivant l'utilisation des biopuces pour la détection de variants d'épissage. ExonHit a été le premier à définir la clé d'accès à la présence de variants d'épissage. Ce brevet couvre des applications dans des domaines très variés, comme la découverte thérapeutique, les diagnostics, l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de molécules

chimiques. La propriété intellectuelle couverte par ce nouvel enregistrement s'applique à l'ensemble du génome, et est à la base des biopuces « *SpliceArray* » qu'ExonHit offre en service depuis le début de l'année (1).

BioAlliance Pharma obtient le statut de médicament orphelin pour la doxorubicine Transdrug®

La décision de la FDA d'accorder à la doxorubicine Transdrug® de

Note

1 – Lire « ExonHit devient un "Laboratoire de Service Certifié" », dans le n°232 du 14/02/2005.